

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1925

N° .....

**THÈSE**

**pour le Doctorat en Médecine**

**DIPLOME D'ÉTAT**

*présentée par*

**LÉON BOUTTIER**

**INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS**

**né le 24 août, 1895, à Dinan**

---

**SUR QUELQUES EFFETS  
PHYSIOLOGIQUES  
DE L'HISTAMINE**

*Leur application à l'étude de la sécrétion gastrique*

---

*Président : M. le Professeur GILBERT*

---

**AMÉDÉE LEGRAND, Editeur**

**93, boulevard Saint-Germain, Paris**

---

**1925**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547528\\_0077](https://archive.org/details/IA41547528_0077)

**THESE**

**POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**



**THÈSE**  
**pour le Doctorat en Médecine**  
DIPLOME D'ÉTAT  
*présentée par*  
LÉON BOUTTIER  
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS  
né le 24 août, 1895, à Dinan

---

**SUR QUELQUES EFFETS  
PHYSIOLOGIQUES  
DE L'HISTAMINE**

*Leur application à l'étude de la sécrétion gastrique*

---

*Président* : M. le Professeur GILBERT

---

AMÉDÉE LEGRAND, *Editeur*  
93, boulevard Saint-Germain, Paris

---

1925

### III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

*pour le service des examens*

---

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
|                             | MM.       |
| Physiologie .....           | CAMUS.    |
| Pathologie médicale .....   | GOUGEROT. |
| Obstétrique .....           | GUENIOT.  |
| Histologie .....            | RETTNER.  |
| Anatomie pathologique ..... | ROUSSY.   |

---

### IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

*à titre permanent*

---

|                                       |                        |
|---------------------------------------|------------------------|
|                                       | MM.                    |
| Clinique chirurgicale .....           | AUVRAY.                |
| Clinique chirurgicale .....           | CHEVASSU.              |
| Clinique médicale .....               | LAIGNEL-<br>LAVASTINE. |
| Clinique médicale infantile .....     | LEREBoullet.           |
| Clinique médicale .....               | LERI.                  |
| Clinique médicale .....               | LOEPER.                |
| Clinique chirurgicale infantile ..... | OMBREDANNE.            |
| Clinique chirurgicale .....           | PROUST.                |
| Clinique médicale .....               | RATHERY.               |
| Clinique chirurgicale .....           | SCHWARTZ.              |
| Clinique ophtalmologique .....        | TERRIEN.               |

---

### V. — CHARGES DE COURS

---

|                                                                                                                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                        | MM.               |
| Chargé du cours de chirurgie orthopédique<br>chez l'adulte pour les accidentés du tra-<br>vail, les mutilés de guerre et les infirmes<br>adultes ..... | MAUGLAIRE, agrégé |
| Stomatologie .....                                                                                                                                     | FREY.             |
| Education physique .....                                                                                                                               | N...              |
| Radiologie clinique .....                                                                                                                              | LEDoux-LEBARD.    |

---

*Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

---

A TOUS LES MIENS

---

A MES AMIS

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

de Rennes (1912-1914)

M. le Docteur LE DAMANY

M. le Docteur DAYOT.

de Paris

*Stage.*

1919 M. le Professeur SERGENT.

*Externat.*

1920 M. le Docteur LABEY.

1921 M. le Docteur COURCOUX.

*Internat.*

1922 M. le Docteur LION.

1923 M. le Docteur PARMENTIER.

1924 M. le Professeur TEISSIER.

M. le Docteur GUINON.

1925 M. le Professeur GILBERT.

---

A MM. le Professeur agrégé VILLARET.

le Docteur FAURE-BAULIEU, *médecin des Hôpitaux.*

le Docteur MAINGOT, *radiologiste des Hôpitaux.*  
les Docteurs H. BÉNARD, BOPPE, G. HUC,  
THIERS.

A MON ONCLE

M. LE DOCTEUR V. TOSTIVINT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*en témoignage d'affectueuse  
reconnaissance.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR GILBERT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*en hommage de respectueuse  
gratitude.*

## INTRODUCTION

---

Nous nous proposons d'exposer dans ce travail les principales propriétés physiologiques de l'histamine. Après avoir rappelé les bases expérimentales qui ont mené à l'utilisation clinique de cette substance, nous envisagerons surtout son emploi chez l'homme, comme excitant de la sécrétion gastrique et procédé d'investigation du chimique gastrique.

Nous tenons à remercier M. de Docteur H. Bénard sur les indications de qui nous avons entrepris cette thèse et dont l'aide précieuse et bienveillante ne nous a jamais fait défaut.

---

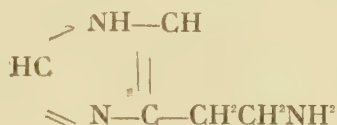


## CHAPITRE PREMIER

---

### GÉNÉRALITÉS SUR L'HISTAMINE

L'histamine ou  $\beta$ -imidazolyléthylamine a pour formule, d'après la synthèse :



C'est une base forte, bivalente, qui cristallise en aiguilles incolores, à partir de sa solution chlorhydrique. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme à chaud; insoluble dans l'éther.

Elle fait partie des dérivés de l'imidazol et provient de l'histidine. On la rencontre dans les produits de putréfaction, où sa production naturelle est abondante.

L'histamine se forme par décarboxylation de l'histidine, sous l'action de microorganismes, champignons ou bactéries. Certains champignons ont bien cette propriété, semble-t-il, puisqu'on décèle de la  $\beta$ -imidazolyléthylamine dans l'ergot de seigle, d'où l'ont isolée Barger et Dale et Kutscher.

Quant aux bactéries, c'est Ackermann qui a le premier décrit la décarboxylation de l'histidine sous leur influence. Berthelot et Bertrand ont caractérisé d'une

façon précise un bacille, le *B. aminophilus*, isolé du contenu intestinal de malades atteints d'entérite, et capable de transformer l'histidine en histamine. Un autre germe doué de propriétés semblables a été étudié par Mellanby et Twort, qui l'ont rattaché au groupe coli-Eberth. Beaucoup d'autres microbes ont une action analogue, une trentaine de variétés, d'après O'Brien; tous appartiendraient au groupe du coli-bacille (Hanke et Koessler). Ces bactéries existent dans le milieu intestinal et s'y multiplient en cas d'occlusion; Meakings et Harington ont trouvé de l'histamine dans le cœcum humain, mais non dans les selles, ce qu'ils attribuent à son oxydation pendant son parcours du gros intestin. Gerard a constaté la présence constante de cette substance dans le contenu d'une anse intestinale isolée sur le chien.

\*  
\* \*

Divers procédés ont été indiqués pour obtenir l'histamine : les uns utilisent l'action microbienne; les autres sont des procédés de synthèse.

Parmi les premiers, nous citerons celui d'Ackermann, qui repose sur l'ensemencement d'une solution aqueuse au centième de chlorhydrate d'histamine avec les produits de putréfaction d'un pancréas. Ce procédé a été perfectionné et simplifié. On peut éviter les impuretés que donne l'ensemencement avec un mélange microbien complexe, en se servant d'une culture

pure de bactéries sélectionnées, telles que les germes de Berthelot et Bertrand, de Mellanby et Twort.

Quant à la synthèse de l'histamine, elle fut réussie pour la première fois par Windhaus et Vogt, puis par Pyman.

\*  
\* \*

Les propriétés physiologiques de l'histamine semblent en grande partie liées au noyau de l'imidazol, que contient cette substance. Cependant l'imidazol est moins actif que l'histamine.

La chaîne latérale à deux carbones, qui existe dans l'histamine, représente la condition la plus favorable du point de vue pharmaco-dynamique; son allongement ou son raccourcissement entraînent un affaiblissement important de son activité physiologique.

Si dans cette chaîne latérale, on remplace le groupement amine par un autre groupement, on obtient des composés presque inactifs (Guggenheim).

## CHAPITRE II

---

### PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

#### ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

#### HISTORIQUE

L'étude expérimentale des propriétés physiologiques et pharmaco-dynamiques de l'histamine n'est entreprise que depuis peu d'années. Sa grande toxicité par voie intraveineuse a entravé cette étude à ses débuts; les premiers effets observés furent surtout des phénomènes de choc.

C'est au cours de travaux sur la peptone et certains extraits d'organes (1909) que Popielski mit en évidence un ensemble d'effets physiologiques communs à ces diverses préparations. Il rattache ces effets à la présence dans ces extraits d'un principe qu'il appelle *Vaso-dilatine*, particulièrement abondant dans les extraits de muqueuse digestive et surtout intestinale. Son action s'exerce sur l'appareil vasculaire : (hypotension, retard de la coagulation sanguine); modifications de la formule leucocytaire (tantôt hyperleucocytose, tantôt leucopénie); sur diverses sécrétions : (salivaire, biliaire, pancréatique, lacrymale); sur l'ex-

crétion de l'urine et des fèces (exonération abondante).

Peu de temps après, Barger et Dale ont montré que cette vaso-dilatine n'est qu'un mélange de plusieurs substances, d'où ils purent isoler de l'histamine, avec laquelle ils reproduisent tous les effets de la vaso-dilatine, sauf l'incoagulobité du sang.

Dale et Laidlaw constatèrent eux aussi l'analogie entre l'action de l'histamine et celle de la vaso-dilatine de Popielski. Ces auteurs ont fait les premiers (1911) une étude d'ensemble sur les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine.

La toxicité de cette substance varie beaucoup suivant la voie d'introduction et se manifeste surtout après l'injection intraveineuse ou sous-cutanée. Par voie digestive, l'histamine ne provoque en général aucun symptôme d'intoxication. Chez le cobaye, l'introduction dans l'estomac ou le gros intestin n'est suivie d'aucun effet. L'application directe sur la muqueuse de l'intestin grêle paraît seule efficace. L'absorption par voie bronchique est également possible (Brousson et Kirschbaum).

Après circulation dans un foie isolé, l'histamine ne subit pas de diminution sensible de son pouvoir toxique, alors que d'autres amines primaires sont détruites par cet organe en très forte proportion.

\*  
\* \*

Le choc produit par l'histamine rappelle le choc anaphylactique ou peptonique. Il en est cependant dis-

tinct, car il ne s'accompagne pas de modifications de la coagulabilité sanguine. Les recherches de Hanke et Kœssler, Clark, Abel et Geiling ont démontré que le principe actif des peptonés est différent de l'histamine.

Ces effets de choc par l'histamine ont été étudiés expérimentalement par de nombreux auteurs sur divers animaux de laboratoire.

La grenouille y est peu sensible (Sieburg). Sur les rongeurs, l'effet varie suivant la voie d'introduction : le lapin et le cobaye, que tuent de faibles doses intraveineuses, supportent bien des doses importantes en injections sous-cutanées. (Leschke, Guggenheim, Sieburg) : on peut atteindre 15 milligrammes par kilogr. chez le lapin.

Chez le chat, la différence entre l'injection sous-cutanée et l'injection intraveineuse n'est pas aussi tranchée. Dale a pu administrer à cet animal des doses intraveineuses d'un centigramme sans provoquer la mort; mais l'anesthésie à l'éther, l'ablation des surrénales, une hémorragie importante abaissent la résistance à l'histamine. Le singe réagit d'une manière analogue.

\*  
\*\*

En employant de plus faibles doses, le choc est atténué, et l'observation des effets physiologiques de l'histamine est plus aisée. Ces effets peuvent se ranger en trois catégories : action vasomotrice, action sur les fibres lisses, action sur les sécrétions.

Les *phénomènes vasomoteurs* sont ceux qui attirent tout d'abord l'attention. On peut étudier l'action de l'histamine sur la circulation chez le chat et le chien, plus facilement que sur le lapin et les autres rongeurs, pour lesquels la réaction vasculaire est compliquée d'une excitation des muscles bronchiques, qui entrave les expériences. Le chat et le chien réagissent à l'histamine administrée à petites doses par une hypotension carotidienne qui se produit en deux phases, la seconde plus prolongée et plus accentuée que la première. Cette hypotension est le fait le plus marquant, mais il nous faut étudier plus en détail l'action de l'histamine sur la grande circulation, sur la petite circulation et sur le cœur lui-même.

Dans la grande circulation, l'histamine provoque une hypotension d'origine périphérique. Celle-ci n'est pas due à l'affaiblissement de l'énergie cardiaque : les doses employées (0 milligr. 5 à 1 milligr.) augmentent la force et le nombre des pulsations. Einis obtient sur le cœur isolé des mammifères, après un ralentissement insignifiant, une augmentation de la fréquence et de la force des battements. Cette action est analogue à celle observée par H. Frédéricq, par l'emploi de divers acides aminés (glycocolle, alanine, valine, leucine) dissous dans le liquide de Locke. Sur des cœurs de poisson isolés (brochet), l'histamine agit encore à la dilution de 1 p. 10.000.000.

L'étude de la vasodilatation par l'histamine, dans le domaine de la grande circulation, a été reprise par Ranson, Faubion et Ross. En injectant directement de

l'histamine dans une artère du membre postérieur d'un chien, ces auteurs observent avec des doses de 1 milligr. ou moins une vasodilatation passagère, qui se manifeste par un gonflement du membre et une augmentation de l'amplitude du pouls : les artérioles sont touchées, tout comme les capillaires. Des constatations analogues avaient été faites par Rich.

L'action de l'histamine est de courte durée; elle cesse avec la présence de cette substance dans le sang. Les vaisseaux recouvrent très vite leur tonus normal.

Cette vasodilatation périphérique est le phénomène essentiel du choc histaminique. On peut la considérer comme la cause directe de l'hypotension. L'injection intraartérielle de nicotine, d'atropine, d'éther l'inhibe (Ranson, Windle et Faubion). L'action de l'histamine s'exercerait encore après section des fibres cérébro-spinales et sympathiques qui vont au membre injecté.

Sur des vaisseaux isolés de l'organisme, l'histamine a presque toujours une action vasoconstrictive. Pour obtenir dans ces conditions une vasodilatation, il est nécessaire que le liquide de perfusion contienne des globules rouges et une petite quantité d'adrénaline (Dale et Richards).

Dans la circulation pulmonaire, l'histamine provoque une vasoconstriction et, par suite, une hypertension, qui précède de quelques secondes l'hypotension carotidienne. Les mensurations pléthysmographiques indiquent une réduction du volume du poumon, tandis que les autres organes augmentent de volume par vasodilatation. La tension veineuse suit

les variations de pression de la circulation pulmonaire et peut servir à les mesurer. Toutefois, les résultats de ces expériences peuvent être modifiés suivant les doses d'anesthésiques employées (Mc Dowall). L'action de l'histamine sur la petite circulation n'est entravée ni par la vagotomie, ni par l'atropinisation : on ne peut donc la rattacher à une excitation du vague.

L'histamine est beaucoup moins active par voie digestive : un cobaye en supporte cent milligrammes, un chien 50 centigrammes. L'introduction directe de 100 milligr. d'histamine dans le duodénum du chien ne perturbe nullement sa tension artérielle.

L'activité pharmacodynamique de l'histamine est donc supprimée par son passage dans l'intestin. Ce fait semble en rapport avec une destruction de l'histamine dans l'organisme, peut-être au cours de son passage à travers la paroi intestinale.

D'après les mêmes auteurs, l'activité de l'histamine est réduite, mais non supprimée, quand on lui fait traverser un système capillaire, que ce soit dans les membres ou dans le foie.

Ce n'est pas seulement sur l'appareil circulatoire sanguin que l'on peut observer l'influence de l'histamine. Beck, au cours d'études sur la circulation lymphatique, a obtenu une élévation de la pression lymphatique dans le canal thoracique du chien, en injectant de l'histamine dans le courant sanguin.

Les phénomènes vasomoteurs si importants que provoque l'injection sous-cutanée et surtout intra-

veineuse de faibles doses d'histamine, ont fait penser à une action sur les centres ou les nerfs vasomoteurs, particulièrement sur le système autonome. Cependant Dale et Laidlaw, tout en admettant pour une part cette explication pensent qu'il s'agit surtout d'une action locale, comparable aux excitations observées sur d'autres fibres lisses, sous l'influence de cette substance.

\*  
\* \*

L'histamine est en effet un *excitant puissant du muscle lisse*, dont elle augmente le tonus et l'activité rythmique. L'action exercée est différente suivant les organes. La vessie réagit faiblement. Les fibres lisses de l'estomac et de l'intestin se contractent plus énergiquement.

Mais c'est surtout sur la musculature bronchique et sur la fibre lisse de l'utérus que se manifeste l'influence de l'histamine.

Weber a pu ainsi reproduire l'asthme expérimental.

Quant au muscle utérin, c'est un des meilleurs réactifs physiologiques de l'histamine. On a pu provoquer l'avortement chez la chatte par injection sous-cutanée de 50 à 100 milligr. de cette substance (Gugneheim). L'atropine ne modifie guère cette action.

\*  
\* \*

En injection intraveineuse, l'histamine provoque un

rétrécissement de la pupille. Le muscle strié et les nerfs moteurs ne subissent pas l'influence de ce corps.

\*  
\* \*

L'action énergique de l'histamine sur le muscle utérin est à rapprocher de sa présence dans l'extrait d'ergot de seigle, et dans certains extraits hypophysaires (Fühner). Se basant sur ces faits, on a pu être tenté d'introduire cette substance dans la thérapeutique gynécologique (Jæger, Koch, Kehrer); mais l'action toxique sur l'appareil respiratoire des doses efficaces de ce produit a amené Kehrer à en déconseiller l'emploi en clinique.

D'ailleurs les ressemblances entre l'histamine et l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sont superficielles; de grandes différences les séparent (Guggenheim, Houssay, Cow).

Abel, avec divers collaborateurs (Kubota, Nagayama, Macht), a poursuivi cette étude comparative. Il montre qu'il y a un parallélisme très exact entre l'effet de l'histamine et de l'extrait pituitaire sur le muscle utérin des souris et des cobayes. Il existe une petite quantité d'histamine dans les extraits commerciaux, mais comme on peut en déceler dans bien d'autres extraits d'organes et qu'elle n'est en somme qu'un produit d'hydrolyse des protéines, ces auteurs se refusent à admettre que l'histamine soit le principe actif de l'extrait hypophysaire. Dans l'hypophyse fraîche de bœuf, Hanke et Kœessler n'en ont pas retrouvé. Les

divers principes qu'on a pu isoler du lobe postérieur d'hypophyse se sont montrés distincts de l'histamine par leurs effets physiologiques et leurs caractères chimiques (Abel, Rouiller, Geiling).

Nous noterons l'absence de choc par les doses usuelles d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse; l'antagonisme entre cet extrait et l'histamine est évident dans leur action sur les muscles bronchiques et surtout dans leur effet sur la sécrétion gastrique: l'extrait pituitaire en injection sous-cutanée tend à l'inhiber (Rogers, Rehle et Allahadian); nous aurons au contraire à étudier la puissante action excito-sécrétoire de l'histamine.

Contrairement à ce qui se passe avec l'extrait hypophysaire, l'histamine entrave toujours l'hypertension produite par l'adrénaline; à aucune dose, elle ne la favorise, comme le fait, dans certaines conditions, l'extrait d'hypophyse (Llosa).

Les deux substances ont une action analogue sur la motricité gastro-intestinale (Galan, Abel et Kubota).

En résumé, il y a parallélisme entre leur action sur la fibre lisse et spécialement sur l'utérus. Les différences portent sur les effets vasculaires et sécrétoires; l'adrénaline accentue ces divergences. Nous avons pu observer l'antagonisme entre l'extrait hypophysaire et l'histamine dans un cas de diabète insipide (observation IV).

\*  
\* \*

A côté de son action vasodilatatrice et hypotensive,

et de ses effets remarquables sur la musculature lisse, l'histamine possède encore une activité physiologique importante sur la sécrétion de certaines glandes. Expérimentalement, on a pu remarquer qu'elle excitait la salivation et la formation de quelques autres sucs digestifs.

De toutes ces sécrétions, celle qui obéit le plus évidemment à l'injection d'histamine est la sécrétion gastrique. C'est d'elle que nous allons maintenant avoir à nous occuper.

### CHAPITRE III

---

#### L'ACTION DE L'HISTAMINE SUR LA SÉCRÉTION GASTRIQUE ETUDE EXPÉRIMENTALE

L'action de l'histamine sur les sécrétions digestives a été étudiée sur différents animaux. Popielski, Keeton, Koch et Luckhardt, Rothlin et Gundlach, Lim et Schlapp ont montré que l'histamine provoque une forte sécrétion gastrique chez le chien et le chat. Koskowski, ainsi que Stensing, a expérimenté cette substance plus particulièrement sur les oiseaux. Il a rapporté à l'Académie des Sciences (1922) des exemples de sécrétion provoquée chez les pigeons.

De ces travaux, il ressort que l'histamine excite puissamment la sécrétion gastrique, à condition d'être injectée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. La voie cutanée pourrait même être utilisée. Pour la plupart des auteurs au contraire, si elle est introduite directement dans la circulation, par injection intraveineuse, l'histamine se montrerait sans effet sur la sécrétion du suc gastrique. Lim a cependant pu obtenir du suc gastrique chez le chat, 25 à 30 minutes

après l'injection intraveineuse de trois centimètres cubes de solution d'histamine à 0,0001 %.

M. H. Bénard, dans des expériences dont il a bien voulu nous communiquer les résultats, a étudié les effets sécrétoires de l'histamine sur l'estomac du chien, et particulièrement les modifications apportées à cette sécrétion, soit par l'injection simultanée d'autres substances, soit par l'utilisation de la voie intraveineuse. Celle-ci étant considérée par différents auteurs comme inefficace, l'expérience suivante a été faite :

On injecte lentement dans la veine d'un chien à jeun 1 milligramme d'histamine cristallisée Hoffmann-Laroche, dissous dans 200 centimètres cubes d'eau distillée additionnée de 9 p. 1000 de chlorure de sodium. La durée de l'injection est de trois quarts d'heure. On vide l'estomac par tubage aussitôt après la fin de l'injection : le volume de suc gastrique retiré est de 100 centimètres cubes; l'acidité totale et chlorhydrique, déterminée par la méthode de Topfer-Linossier, est respectivement de 3,65 et 3,43 p. 1000. L'activité peptique, mesurée au tube de Mett à l'ovalbumine, est exprimée par le nombre de millimètres digérés : soit 2 millimètres. Nous notons ainsi ces résultats :

V = 100 cc.    A : 3,65    H : 3,43    Mett 2 mllim.

Dans une seconde expérience, trois jours plus tard, le chien reçoit 1 milligramme d'histamine dissous dans 10 centimètres cubes d'eau chlorurée à 9 p. 1000, en injection intraveineuse rapide. On n'obtient pas de

sécrétion. Pour éliminer une cause d'erreur relevant du tubage, un lavage d'estomac est pratiqué; la totalité du liquide est retirée et ne renferme pas d'acide chlorhydrique.

La durée de l'injection intraveineuse paraît donc influencer sur la réponse obtenue. Ces expériences sont en opposition avec la plupart des travaux antérieurs, qui mentionnent l'inefficacité de l'injection intraveineuse. La différence entre les réponses obtenues suivant que la dose d'histamine a été introduite lentement ou rapidement, explique sans doute ces divergences. L'élimination trop rapide de l'histamine, après l'injection suivant le second procédé, est la cause vraisemblable de l'absence de sécrétion.

Les expériences tentées en introduisant l'histamine par voie digestive, ou en la mettant directement au contact des muqueuses gastrique, duodénale ou jéjunale, n'ont pas permis d'obtenir de sécrétion. Ivy et Mc Ilvain, étudiant l'effet de diverses substances appliquées sur la muqueuse duodénale ou jéjunale, ont observé avec l'histamine une augmentation de l'excrétion biliaire; cette bile reflue en partie vers l'estomac.

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire est le procédé le plus sûr et le plus simple d'exciter la sécrétion gastrique. Chez un même chien, avec les mêmes doses (histamine cristallisée Hoffmann-Laroche: un milligramme en solution dans un centimètre cube de sérum physiologique), les réponses obtenues par M. H. Bénard varient dans des limites peu étendues.

Ces recherches ont eu lieu dans des conditions de jeûne et d'horaire comparables. Les plus fortes différences portent sur le volume du suc gastrique retiré; mais un facteur peut intervenir pour l'interprétation de ces résultats : il est difficile d'affirmer que l'estomac a toujours été vidé complètement par le tubage (tube de Faucher). L'acidité totale et l'acidité chlorhydrique sont assez constantes. Elles semblent atteindre leur maximum environ trois quarts d'heure après l'injection. Dans ce suc gastrique clair, limpide, sans mucus, très peu albumineux, l'acidité totale est exprimée par un chiffre à peine supérieur à l'acidité chlorhydrique : l'écart atteint à peine le dixième de la valeur totale. La pepsine peut toujours y être caractérisée.

Voici quelques résultats obtenus par l'injection intra-musculaire d'un milligramme d'histamine :

| TUBAGE    | V       | A         | H         | METT.    |
|-----------|---------|-----------|-----------|----------|
| —         | —       | —         | —         | —        |
| après 30' | 100 cc. | 3,76 0/00 | 3,50 0/00 | 1 m/m 25 |
| — 35'     | 60 cc.  | 3,57      | 3,13      | 1 m/m 25 |
| — 40'     | 30 cc.  | 3,65      | 3,35      | 3 m/m    |
| — 45'     | 60 cc.  | 4,63      | 4,38      | 2 m/m    |

\* \*  
\* \*

L'atropine, la morphine n'ont pas modifié la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine, ainsi qu'en témoignent les résultats du tubage après l'injection

intra-musculaire de sulfate d'atropine ou de chlorhydrate de morphine associée à l'histamine :

Histamine 1 mgr. + Sulfate d'atropine 0 mgr. 75  
après 30' : V = 30 cc. A = 1 H = 3,72 Mett.: 2 m/m

Histamine 1 mgr. + Chlorhydrate de morphine 2 cgr.  
après 40' : V = 80 cc. A : 4.19 H.: 3,72 Mett.: 2m/m

Nous remarquons seulement que le volume retiré après l'injection d'atropine est un peu plus faible que dans la moyenne des tubages. Mais l'acidité totale et chlorhydrique est aussi forte que dans les expériences de comparaison.

L'adrénaline, à la dose d'un demi-centimètre cube de la solution au millième (soit 0 mgr. 5 d'adrénaline) en injection sous-cutanée, n'a nullement entravé la réponse à l'histamine :

Histamine 1 mgr. + Adrénaline 0 mgr. 5  
après 40' : V : 80 cc. A : 4,234 H : 4,051

\*  
\* \*

Il semble difficile de faire varier dans de fortes proportions la teneur en acide du suc gastrique sécrété après injection d'histamine. Cependant l'injection intra-veineuse lente de solution de chlorure de sodium ou de bicarbonate de soude, pendant le temps que dure la sécrétion, provoque de petites modifications :

*Première expérience.*

3 h. 37'. Injection intramusculaire d'un milligramme d'histamine puis injection intraveineuse fractionnée de 75 66. de solution de NaCl à 10 p. 100: (3h50': 15cc.; 3h55': 20cc.; 4h: 20cc.; 4h10' 20cc.)

4 h. 25'. Tubage (après 48 minutes).

V = 100 cc.    A : 4,96    H : 2,92    T = 5,11

(T = chlore total exprimé en Hcl.)

*Deuxième expérience.*

Histamine 1 mgr. (en injection intramusculaire).

15 minutes après : injection intraveineuse très lente de 300 cc. de solution de bicarbonate de soude à 4 p. 100.

60 minutes après : tubage :

V = 25 cc.    A : 2,88    H : 2,51    Mett. : 1 m/m

\*  
\* \*

On constate donc après l'injection de chlorure de sodium une petite augmentation de l'acidité totale, l'acidité chlorhydrique n'étant pas influencée. Le taux des chlorures est élevé.

Après l'injection de bicarbonate de soude, au contraire, le volume de la sécrétion est faible : la valeur de A et de H est nettement inférieure à celle obtenue

dans les expériences de contrôle. Le pouvoir peptique paraît aussi un peu amoindri.

Malgré ces quelques variations, on peut admettre que pour une dose donnée d'histamine, la réponse gastrique est relativement constante et résiste remarquablement aux causes perturbatrices. Les doses couramment employées sont 1 à 2 milligrammes pour le chien, un peu inférieures pour le chat. Avec des quantités d'histamine plus considérables, on peut obtenir une élévation du taux de l'acidité (5 à 6 0/00).

\*  
\* \*

L'action excito-sécrétoire de l'histamine se borne-t-elle à la muqueuse gastrique? Des recherches ont été faites chez l'homme, au moyen du tubage duodénal, par MM. Carnot, Koskowski et Libert (1922); expérimentalement Lim et Schlapp (1923) arrivent à ces conclusions, que laissaient prévoir les auteurs français : l'histamine n'a pas d'action directe sur le pancréas; la sécrétion pancréatique, qui normalement accompagne l'injection d'histamine, est due à ce qu'une partie du contenu gastrique s'échappe dans le duodénum.

Tout récemment, M. Carnot et Mme Gruzewska ont étudié, sur le chien, les variations de concentration ionique de la bile et du suc pancréatique pendant la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine.

Éliminant la bile vésiculaire, qui varie suivant son séjour plus ou moins prolongé dans la vésicule,

M. Carnot et Mme Gruzewska observent, pendant que l'acidité du suc gastrique s'élève, une variation du pH de la bile vers l'alcalinité. Au contraire, le suc pancréatique conserve pendant toute l'expérience une concentration ionique sensiblement constante. Le maximum d'alcalinité biliaire correspond au maximum d'acidité du suc gastrique. Pendant le même temps, le suc pancréatique ne présente que d'infimes oscillations du p H.

\*  
\* \*

Ce qui paraît bien ressortir de ces faits, c'est l'opposition nette entre l'action secondaire, faible et probablement indirecte de l'histamine sur les divers éléments qui entrent dans la composition du liquide duodénal, et son action intense et constante sur la sécrétion gastrique.

Peut-on actuellement préciser le mode d'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique? Ce point reste encore très discuté et l'on en est réduit à des hypothèses.

L'action de l'histamine n'est pas un phénomène isolé. D'autres corps, certains extraits d'organes peuvent agir sur la sécrétion gastrique. Toutefois, ce qui est caractéristique avec cette substance, c'est l'intensité et la régularité de l'effet produit; non seulement l'histamine peut renforcer la sécrétion, mais elle la déclanche : c'est là une propriété commune avec la gastrine, substance active des extraits de muqueuse gastrique et surtout pylorique. Il y a une analogie

remarquable entre les effets de ces deux substances sur la motricité et la sécrétion gastrique. S'il est difficile de préciser les rapports entre la vasodilatine et la gastrine (1), celle-ci paraît très proche de l'histamine. Cependant Keeton, Koch et Luckhardt n'ont pu obtenir de précipité en le traitant par l'acide picrique et en ont conclu qu'elle ne contient pas d'histamine.

L'étude de la gastrine a posé la question d'une hormone gastrique. Mais si certaines expériences (Edkins, puis Gross, Krzysskowski et Oberli) ont paru appuyer cette hypothèse, d'autres auteurs ont abouti à des conclusions opposées. Ainsi Lim n'a pu obtenir de sécrétion gastrique par la transfusion du sang d'animaux à qui on venait d'injecter soit de l'histamine, soit des extraits de muqueuses pylorique. On ne peut donc en inférer qu'il existe une hormone gastrique; le mécanisme de l'action de ces extraits et de l'histamine n'est pas précisé par ces expériences.

La sécrétion serait-elle secondaire aux phénomènes de choc provoqués par ces substances? Il ne nous semble pas qu'on puisse accepter cette explication.

Les phénomènes vasculaires et l'état de choc sont surtout marqués après l'injection intra-veineuse, qui ne provoque la sécrétion gastrique que dans des conditions bien déterminées. L'injection sous-cutanée,

---

(1) Popielski a montré que la vasodilatation ne contient ni S ni P, mais seulement C, H, O, N; ce qui constitue une ressemblance de plus avec la gastrine et avec l'histamine.

qui n'entraîne que des troubles vaso-moteurs atténués, est au contraire la plus efficace pour obtenir la sécrétion gastrique.

L'histamine pourrait agir par l'intermédiaire du *système vago-sympathique* : Rothlin et Gundlach admettent une action parasympathique; ils se basent surtout sur l'antagonisme entre l'adrénaline et l'histamine. Mais nous avons vu, et Lim l'avait aussi montré, que l'injection simultanée d'histamine et d'adrénaline n'empêche nullement la sécrétion du suc gastrique. L'atropine ne la modifie guère.

Il nous paraît toutefois bien difficile de ne pas rattacher certains des effets de l'histamine à une excitation du système nerveux autonome; si la réaction locale peut s'expliquer par une action directe sur les fibres lisses des vaisseaux, la réaction générale nous semble révéler un autre mécanisme.

De même il est bien vraisemblable que l'action excito-sécrétoire s'exerce en partie par l'intermédiaire de l'innervation, mais l'indépendance relative entre cette sécrétion et les effets vaso-moteurs de l'histamine, sa persistance malgré l'injection d'adrénaline, qui entrave les modifications vasculaires, malgré l'atropinisation, qui équivaut, comme on sait, à une section physiologique du vague, semblent bien indiquer qu'en outre cette substance agit directement sur la muqueuse gastrique, suivant l'opinion de certains auteurs (Popielski, Koskowski).

## CHAPITRE IV

---

### L'EMPLOI DE L'HISTAMINE EN CLINIQUE

La première étude clinique de l'histamine, envisagée dans son action sur la sécrétion gastrique, a été faite par MM. Carnot, Kaskowski et Libert, qui ont communiqué les résultats de leurs travaux à la Société de Biologie le 18 mars 1922.

Nous avons vu que Jæger, Koch, Kehrer en avaient étudié les indications en gynécologie et en obstétrique; de même Gibson et Warton l'avaient employée dans le diabète insipide. Mais ces essais n'ont pas abouti à des applications pratiques; et jusqu'à présent seule l'action excito-sécrétoire de l'histamine a pu être utilisée.

Les observations de MM. Carnot, Koskowski et Libert portèrent d'abord sur des sujets non dyspeptiques, qui reçurent des injections sous-cutanées de 0 mgr. 75 à 1 mgr. 75 d'histamine cristallisée Hoffmann-Laroche. Ces doses furent bien supportées : une seule fois, l'injection successive de 1 mgr. 5 et de 1 mgr. 75 d'histamine à un quart d'heure d'intervalle provoqua un vomissement de liquide acide.

MM. Carnot et Libert ont repris cette étude chez des

dyspeptiques. Lim, Matheson, Ammon, Schlapp (d'Edimbourg), Dobson ont effectué des recherches dans ce sens, soit chez l'homme normal, soit chez les dyspeptiques.

Tous ces travaux prouvent l'efficacité de l'histamine sur la sécrétion gastrique et son innocuité complète, malgré quelques malaises passagers, sur lesquels nous aurons à revenir. Ces malaises sont surtout d'ordre vaso-moteur, comme on pouvait le prévoir d'après les données expérimentales.

\*  
\* \*

Nous basant sur les résultats déjà obtenus, nous avons employé à notre tour l'histamine, en étudiant ses effets plus spécialement chez les malades atteints d'affections gastriques. Comme MM. Carnot, Koskowsky et Libert, nous nous sommes servis de l'histamine cristallisée Hoffmann-Laroche, en solution au millième dans le sérum chloruré physiologique; la stérilisation a été faite par tyndallisation, les hautes températures ayant tendance à altérer le produit. Les ampoules doivent être utilisées dans un assez court délai après leur préparation (six semaines environ). On peut faire l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire. Après avoir essayé les doses de 1 mgr. 5, 1 mgr. 25, nous avons adopté celle de 1 milligramme, qui nous a donné des sécrétions très suffisantes et qu'il ne nous a pas paru utile de dépasser.

\*  
\* \*

A la suite de cette injection, on observe une série de phénomènes se succédant dans un ordre fixe :

1° Très peu de temps après l'injection, deux minutes en moyenne, le visage se congestionne, les conjonctives s'injectent. En même temps, le malade accuse une sensation de chaleur à la face, des battements aux tempes, plus rarement un peu de céphalée.

Ces troubles, ordinairement peu pénibles, disparaissent au bout d'une dizaine de minutes. La vasodilatation de la face dure plus longtemps et est encore perceptible une demi-heure, une heure et plus après l'injection.

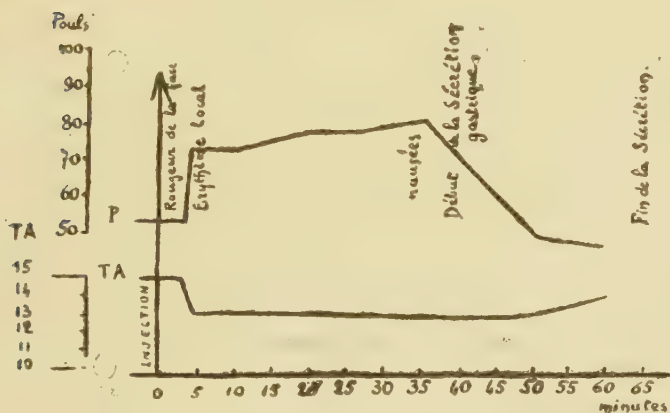
Dans quelques cas de réaction intense, surtout après des injections dépassant un milligramme, l'érythème s'étend sur le cou et la paroi antérieure du thorax. Exceptionnellement, il atteint les membres ; nous l'avons vu se reproduire à plusieurs reprises, après des alternatives d'effacement.

2° Si l'injection est faite dans le tissu cellulaire sous-cutané, après cinq minutes environ, apparaît localement une rougeur diffuse, qui s'étend rapidement pour couvrir une surface variable, pouvant dépasser la largeur de la main. Cet érythème peut gagner la moitié de l'abdomen et la partie supérieure de la cuisse. Puis se dessine une papule d'œdème, d'aspect urticarien, débutant au point de pénétration de l'aiguille et dans la zone cutanée correspondant au liquide injecté. Il n'y a aucune modification de la sen-

sibilité, ni douleur, ni prurit. Cet érythème persiste environ pendant une heure et s'efface ensuite assez vite.

Chez certains malades, cette vasodilatation locale est précédée et accompagnée d'une contraction des muscles horripilateurs, produisant le phénomène de la chair de poule, au voisinage de l'injection et dans une zone dépassant largement la rougeur.

3<sup>e</sup> Exceptionnellement on peut observer soit des nausées, soit un effort de vomissement aussitôt après l'injection ou plutôt quelques minutes après. Cet état nauséeux nous a paru parfois précéder immédiatement le début de la sécrétion gastrique (Cf par exemple Obs. VIII).



COURBE I. — Modifications du pouls et de la tension artérielle après une injection sous-cutanée d'Histamine.

Plus rarement encore, et seulement après injection de plus d'un milligramme, quelques douleurs abdominales, sous forme de coliques, se sont répétées dans le courant de la journée.

Enfin, dans deux cas au moins, la diurèse s'est accrue d'une manière sensible, dans les heures qui ont suivi l'injection.

4<sup>e</sup> Cette réaction s'accompagne de modifications circulatoires nettes.

Le pouls s'accélère dès le début; la tachycardie précède immédiatement la vasodilatation de la face et persiste pendant une demi-heure au maximum. Les battements de la radiale sont amples, ordinairement égaux et réguliers. Quelquefois le pouls devient inégal, d'amplitude variable d'une pulsation à l'autre.

La tension artérielle s'abaisse presque toujours dès les premières minutes. La chute porte plus régulièrement sur la tension minima, qui nous a paru toujours influencée : elle atteint un demi à deux centimètres de mercure. La maxima est moins constamment abaissée; elle remonte plus rapidement à son chiffre initial; quelquefois même, après l'injection de très petites doses, elle s'est élevée légèrement, alors que la minima subissait sa chute habituelle.

L'indice oscillométrique est presque toujours augmenté.



Ces effets vaso-moteurs sont du même ordre que ceux observés dans le choc à l'histamine et étudiés

expérimentalement par Popielski, Barger et Dale, Dale et Richards. La vasodilatation est le phénomène qui apparaît le plus tôt et qui attire le plus l'attention après l'injection sous-cutanée de cette substance. Elle n'a manqué chez aucun des sujets à qui nous avons injecté de l'histamine. Elle a été remarquée par tous les observateurs et nous la retrouvons mentionnée dans les travaux antérieurs (Carnot, Koskowski et Libert, Dobson, Matheson et Ammon).

D'après Abel et Geiling, cette action de l'histamine peut être rapprochée de certaines affections de la peau observées chez des sujets très sensibles, telles que l'urticaire, l'œdème angionerveux, l'eczéma et autres types de dermite attribués à l'intolérance pour les albuminoïdes.

\*  
\* \*

Si ces perturbations vasculaires sont constantes, nous n'avons pu par contre observer de modifications appréciables des pupilles, ni d'action nette sur les sécrétions lacrymale ou salivaire. La sécrétion sudorale, aux doses utilisées, n'est nullement influencée.

Nous avons déjà indiqué que l'histamine ne semble pas avoir d'action directe sur la sécrétion du suc pancréatique ni sur la bile. Les modifications du suc duodénal recueilli sont dues vraisemblablement au passage à travers le pylore d'une partie du suc gastrique sécrété.

\*  
\* \*

Sans être un grave obstacle à l'emploi de l'histamine en clinique, les réactions que nous avons décrites sont une gêne, qui peut nuire à son utilisation, au moins chez les sujets nerveux et impressionnables. Nous avons donc cherché à les atténuer le plus possible, sans troubler la sécrétion gastrique. L'adrénaline nous a paru la substance la plus indiquée, par ses propriétés vasculaires antagonistes et par son action préventive contre les états de choc ou de crise nitroïde, dont se rapproche la crise déclanchée par l'injection d'histamine. D'autre part nous avons vu qu'expérimentalement l'injection simultanée d'adrénaline et d'histamine donne une sécrétion gastrique absolument comparable à l'injection d'histamine seule. Nous avons donc employé un mélange fait au moment de l'injection d'un quart de milligramme d'adrénaline en solution au millième avec un centimètre cube de notre solution d'histamine.

Les effets vasomoteurs locaux persistent; dans quelques cas, il nous ont paru un peu retardés, mais à peine atténués. Au contraire, la rougeur de la face est à peu près complètement évitée et les réactions générales qui l'accompagnent sont soit supprimées, soit au moins sérieusement diminuées.

La sécrétion gastrique est aussi facilement obtenue; les réponses de la muqueuse gastrique sont aussi régulières que dans les cas où nous avons utilisé l'histamine isolément.

Nous avons eu l'occasion d'employer successivement les deux modes d'injection chez le même sujet, dont les réactions à l'histamine injectée seule furent particulièrement importantes. Au second examen, l'adjonction d'adrénaline diminua les phénomènes de choc, sans entraver en rien la sécrétion gastrique. (Obs. VI.)

## CHAPITRE V

---

### LA SÉCRÉTION GASTRIQUE PROVOQUÉE PAR L'HISTAMINE CHEZ LES SUJETS NORMAUX

#### I. — TECHNIQUE.

Plusieurs procédés peuvent être utilisés pour étudier la sécrétion gastrique obtenue par l'injection d'histamine.

Les premiers auteurs qui ont employé cette méthode chez l'homme, MM. Carnot, Koskowski et Libert, se sont servis de la sonde l'Einhorn. Les sujets étant à jeun, la sonde est introduite suivant la technique habituelle; l'estomac est vidé par aspiration. De quart d'heure en quart d'heure, le volume du suc gastrique retiré est noté et l'acidité dosée dans chaque échantillon.

Voulant étudier les effets de l'histamine sur la sécrétion de la bile et du suc pancréatique, en même temps que sur la sécrétion gastrique, les mêmes auteurs ont fait deux séries d'expériences : l'une dans laquelle ils pratiquaient un simple tubage duodénal; l'autre dans laquelle ils faisaient avaler successivement

au malade deux tubes à trois ou quatre heures d'intervalle. Le premier tube était conduit jusqu'au duodénum, le second n'atteignait que l'estomac.

Ce procédé fut repris par Lim, Matheson et Schlapp, avec quelques modifications, pour éliminer autant que possible les causes d'erreur provenant du mélange de la salive au milieu gastrique. Ils prévoient toutefois l'emploi d'une technique moins compliquée, après détermination de la valeur exacte du test de l'histamine.

En effet, la prolongation considérable du temps d'examen que cette méthode entraîne, en rend l'application difficile et n'en permet pas l'usage courant. D'autre part, les observations de Lim, Matheson et Schlapp, aussi bien que celles de MM. Carnot, Koskowsky et Libert, démontrent que l'histamine n'a pas d'action directe sur la sécrétion pancréatique et biliaire, aux doses où elle est utilisable sans inconvénient chez l'homme. L'augmentation du volume du liquide duodénal retiré, l'accentuation de son pouvoir tryptique et lipasique succèdent nettement au passage du liquide gastrique acide à travers le pylore.

Nous bornant donc à l'étude de la réponse gastrique, nous pensons que, dans l'ensemble, le tubage gastrique suffit à fournir des renseignements caractéristiques. Nous avons pratiqué tantôt le tubage avec le tube de Faucher, tantôt l'aspiration par fractions successives au moyen de la sonde d'Einhorn. Avec le premier procédé, le moment le plus favorable pour obtenir un volume maximum et une acidité aussi voisine que possible du chiffre le plus élevé atteint au cours de la sé-

crétion, est comme après le repas d'épreuve la fin de la première heure. La sonde d'Einhorn, facilement tolérée pendant des heures, a le grand avantage de permettre des prises en série et d'étudier plus complètement la courbe de la sécrétion gastrique.

Avant d'injecter l'histamine, il est nécessaire de vider l'estomac de son contenu. Presque toujours on peut ainsi retirer quelques centimètres cubes, quelquefois un volume important de liquide, alors que le sujet est à jeun depuis douze heures. L'aspiration est faite avec une seringue de dix ou vingt centimètres cubes. Dix minutes après, une nouvelle aspiration donne encore fréquemment une petite quantité de suc gastrique. L'examen et l'analyse de ce liquide renseignent sur l'activité sécrétoire avant l'histamine : c'est le *suc basal* de certains auteurs.

Aussitôt après cette deuxième prise, nous injectons un milligramme d'histamine cristallisée Hoffmann-Laroche en solution dans un centimètre cube de sérum physiologique; de préférence, nous y ajoutons un quart de centimètre cube de la solution au millième d'Adrénaline.

Des aspirations sont ensuite pratiquées tous les quarts d'heure, l'estomac étant vidé chaque fois. Le volume est noté ; un échantillon est conservé pour l'analyse.

Le tube est presque toujours bien toléré. Deux fois seulement il fut rejeté, chez le premier malade au bout de 45 minutes ; chez l'autre, au bout d'une heure. (Obs. I et IX).

\* \*  
\* \*  
\* \*

Les dosages de l'acidité ont été faits par la méthode de Topfer-Linossier (dosage colorimétrique en présence du mélange de diméthylamidoazobenzol et de phénolphtaléine).

Le dosage du chlore total a été effectué dans un certain nombre d'observations ; il est exprimé en acide chlorydrique, ainsi que les valeurs de l'acidité totale et chlorydrique.

Pour doser le chlore, nous avons opéré sur le liquide gastrique préalablement neutralisé par la soude pendant le dosage de l'acidité. Nous y détruisons les matières organiques par l'addition de X à XII gouttes de solution saturée de permanganate de potasse. On décolore en chauffant en présence d'acide nitrique. Sur la liqueur ainsi préparée, le dosage se fait par la méthode classique : précipitation du chlore par un excès de nitrate d'argent N/10 et dosage par différence avec le sulfocyanure de potassium N/10 en présence d'un sel de fer.

La limpidité du liquide obtenu permet en général de ne pas filtrer avant le dosage. On peut rechercher la présence de sang, d'albumine, de pigments biliaires.

La recherche des ferments se fait par les procédés ordinaires. L'activité peptique peut être mesurée par le tube de Mett.

Enfin l'étude cytologique de ce liquide est rendue facile par l'absence de tout débris alimentaire.

## II. — LA SÉCRÉTION.

Chez les sujets normaux, on obtient d'une manière constante une sécrétion gastrique après l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de doses voisines d'un milligramme d'histamine.

Les caractères de cette sécrétion ont été bien précisés par les travaux de MM. Carnot, Koskowski et Libert (1922), puis de Matheson et Ammon et de Lim, Matheson et Schlapp.

La quantité de liquide sécrété en un temps donné est toujours augmentée, ainsi que la teneur de ce suc en acidité totale, en acide chlorydrique libre et en pepsine.

Après l'injection sous-cutanée d'histamine, il y a une première période pendant laquelle la sécrétion gastrique ne subit pas de modifications sensibles. Elle reste analogue au suc basal déterminé, avant l'injection, par deux prises successives à dix minutes d'intervalle. C'est pendant cette période que l'on peut observer les phénomènes vasomoteurs dont nous avons précédemment parlé. La durée de cette phase de latence varie suivant les sujets.

Lim et ses collaborateurs, avec le phosphate acide d'histamine (ergamine), obtiennent des résultats très voisins de ceux de MM. Carnot, Koskowski et Libert, et de ceux que nous avons obtenus.

La sécrétion provoquée débute au bout de dix à

quinze minutes environ. Elle persiste pendant plus d'une heure, en général de 1 heure 30 à 1 heure 45. On considère l'effet comme terminé quand la sécrétion revient au taux de la sécrétion basale. L'examen de quelques observations publiées donnent les résultats suivants pour des sujets sans troubles dyspeptiques :

*Obs. de MM. Carnot, Koskowski et Libert (Soc. Biol., 18 mars 1922) :*

140 cc. en 1 h. 42' (1 mgr 25 histamine) ; 607 cc. en 1 h. 30' (1 mgr 75 histamine) ; 139 cc. en 1 h. 15' (0 mgr 75 histamine) ;

*Obs. de Matheson et Ammon (Lancet, 16 mars 1923) :*

136 cc. en 1 h. 10' ; 152 cc. en 1 h. 20' ; 391 cc. en 2 h. avec 1 mgr 5 ergamine.

\* !  
\* \*

Ces résultats sont assez concordants dans l'ensemble ; toutefois, la dose de 1 mgr 75 paraît avoir déterminé une forte hypersécrétion. On peut admettre comme volume moyen, à l'état normal, 130 à 150 cc. en 1 h. 30, après injection de 1 mgr d'histamine.

Chez deux sujets qui ne présentaient aucun symptôme de dyspepsie, nous avons obtenu 88 cc. en 40 minutes (Obs. VIII) et 75 cc. en 1 h. 10' (Obs. IV) ; mais pour ce dernier le tubage a été fait une seule fois et il est possible qu'une certaine quantité de liquide ait été évacuée par le pylore avant l'introduction du tube de Faucher.

En vidant l'estomac à intervalles réguliers par la sonde d'Einhorn, on peut établir une courbe de la sécrétion.

On en distingue deux types, que signalaient déjà MM. Carnot, Koskowski et Libert. Dans le premier, la courbe passe par un maximum, qu'elle atteint ordinairement vers la fin de la première heure, entre 45 et 60 minutes, pour décroître ensuite assez rapidement. Dans d'autres cas, on observe un plateau, ou même deux maxima, séparés par un affaiblissement plus ou moins accentué de la sécrétion. Le siège habituel de ces deux maxima se trouve à la quarante-cinquième et à la soixante-quinzième minute.

Dans les courbes du premier type, la sécrétion atteint vite un maximum relativement élevé. Dans celles du second type, elle se prolonge, sans atteindre une hauteur aussi considérable.

En règle générale, la réponse à l'histamine est terminée avant la fin de la deuxième heure.

\*  
\* \*

Le suc gastrique ainsi obtenu est à l'état de pureté à peu près parfaite. Ses caractères sont tout à fait comparables à ceux du suc provoqué par l'excitation psychique, par le repas fictif par exemple.

C'est un liquide d'aspect aqueux, limpide ou légèrement opalescent. Son odeur est fade ou un peu aigrelette. Il ne contient presque aucune impureté. Cependant, par le repos, il laisse déposer dans le

fond du tube un petit culot blanchâtre, qui renferme quelques éléments cellulaires et divers germes microbiens.

Ce liquide est très acide, beaucoup plus acide que le suc gastrique obtenu par les différents repas d'épreuve. Son acidité est presque entièrement représentée par l'acide chlorydrique libre : la différence entre l'acidité chlorydrique et l'acidité totale reste très petite, à peu près le dixième de la valeur de l'acidité totale : 0,36 pour 1.000 en moyenne, d'après Lim, Matheson et Schlapp.

La pepsine y est toujours décelable en quantité importante.

La quantité de liquide retiré, de même que les taux d'acidité chlorydrique et totale observés, est en rapport avec la quantité d'histamine injectée. Les doses ont varié entre 0 mgr 75 et 1 mgr 75. Avec ce dernier chiffre, on obtient une sécrétion considérable, mais les réactions de choc sont également accrues. Nous avons déjà indiqué que la dose d'un milligramme nous avait paru la plus favorable aux observations. En tous cas, il est utile de procéder avec des doses aussi constantes que possible, pour comparer les résultats.

\*  
\* \*

Grâce aux dosages des divers éléments du suc gastrique dans chaque échantillon prélevé, on peut établir, comme pour le volume, des courbes représentant

les variations de la sécrétion acide, chlorydrique, peptique. Nous avons fait les mêmes recherches pour le chlore total.

Les courbes de l'acidité totale et de l'acide chlorydrique actif, que nous représentons respectivement par A et par H, indiquent nettement une augmentation de la sécrétion acide pendant la réponse à l'histamine. Les deux courbes sont sensiblement parallèles et très voisines l'une de l'autre. Leur élévation se manifeste dès le début de la sécrétion provoquée. Le maximum est atteint le plus souvent avant la fin de la première heure ; pour Matheson et Ammon, il se place aux environs de la trentième minute ; dans les courbes obtenues avec les observations publiées par MM. Carnot, Koskowski et Libert, il est contemporain du maximum de volume ou un peu plus tardif.

Dans tous les cas, les courbes d'acidité sont plus allongées que celle du volume du suc gastrique sécrété ; elles affectent parfois la forme d'un plateau, comme dans notre observation VIII. Le maximum atteint dépend en partie de la valeur du suc basal, déterminée au début de l'épreuve et pour laquelle on constate normalement de grandes variations individuelles. Le sommet de la courbe de l'acidité totale atteint en moyenne 3,1 pour 1.000. On peut observer cependant des chiffres légèrement inférieurs à 3 ou supérieurs à 4. Lim, Matheson et Ammon trouvent des valeurs allant de 2,85 à 4,85 pour 1.000. Les inflexions

de la courbe H indépendantes de la courbe A sont toujours très réduites. Des deux courbes, c'est celle de l'acidité totale qui paraît la plus régulière et la plus importante à envisager.

Les variations du taux du chlore total sont de beaucoup moins grande amplitude. Sa constance relative et sa faible augmentation après l'injection d'histamine contrastent avec les autres courbes. Il paraît suffisant en pratique d'en faire la détermination sur l'échantillon le plus acide prélevé au cours de l'examen. Le rapport des chlorures fixes avec l'acide chlorhydrique ou chlore actif varie donc à chaque point de la courbe.

La mesure de l'activité protéolytique fournit une courbe plus irrégulière que celles de l'acidité, sans rapport apparent avec celles-ci. Le maximum en est atteint plus tardivement, dans quelques cas, au moment où le volume et l'acidité de la sécrétion sont déjà fortement diminués. (Carnot, Koskowski et Libert).

Il est rare d'observer un reflux de bile vers l'estomac ; quand il se produit, c'est ordinairement vers la fin de la réponse gastrique à l'histamine. Cette notion s'oppose, nous le verrons, à ce qui est donné à l'état pathologique.

Le mucus, souvent abondant dans le liquide retiré à jeun, diminue après l'injection ; sa disparition coïncide avec l'accroissement de l'acidité, comme s'il y avait un balancement entre ces deux modes de sécrétion.

Lim, Matheson et Schlapp ont étudié chez l'homme l'influence de l'atropine sur la sécrétion provoquée par l'histamine : l'application locale de 0 egr 26 de sulfate d'atropine pendant dix minutes ne produit pas d'effet inhibiteur. L'injection sous-cutanée de 0 mgr 65 de sulfate d'atropine n'a pas davantage d'action. Ces faits concordent avec les résultats expérimentaux que nous avons rapportés plus haut.

D'après ces mêmes auteurs, pendant la réponse gastrique à l'histamine, le CO<sup>2</sup> alvéolaire varie tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans celui d'une diminution. Peut-être l'explication en est-elle la prépondérance alternative de la sécrétion gastrique ou bilio-pancréatique secondairement provoquée.

§ \* - 1  
\* \*

La comparaison d'examens faits sur le même sujet à intervalles de temps plus ou moins considérables montre que « la sécrétion est assez constante chez le même sujet et définit d'une façon suffisamment précise le type sécrétoire auquel on a affaire » (Carnot, Koskowski et Libert).

De même, la comparaison avec les résultats d'un repas d'épreuve (Matheson et Ammon, Observations I, VIII, XIV, XVIII) montre que les indications fournies par les deux méthodes sont de même ordre.

\*  
\* \*

Ayant ainsi fixé les conditions normales de la réponse gastrique à l'histamine, il est intéressant de rechercher les résultats que peut donner cette méthode dans les cas pathologiques. Pour l'appréciation de cette nouvelle catégorie de faits, on doit se souvenir que normalement la sécrétion provoquée par l'histamine est supérieure en volume et en acidité aux sécrétions habituellement déterminées par les repas d'épreuve. Nous résumons les caractères que nous considérons comme correspondant au type sécrétoire moyen :

V = 130 à 150 cc. en 1 heure 30, liquide limpide, incolore, ne contenant ni mucus, ni bile.

A (maximum) = 3,4 pour 1.000.

H (maximum) = 3 pour 1.000.

Bien entendu, des variations notables autour de ce schéma sont possibles sans coexistence de troubles dyspeptiques, notion commune à l'interprétation de tout examen chimique de la sécrétion gastrique.

## CHAPITRE VI

### LA SÉCRÉTION GASTRIQUE PROVOQUÉE PAR L'HISTAMINE A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

L'histamine provoque donc une véritable hypersécrétion gastrique chez l'homme normal. Quels résultats obtiendra-t-on avec cette méthode chez les dyspeptiques, les ulcéreux, les cancéreux ?

Quelques recherches ont déjà été faites dans ce sens. Dobson a étudié spécialement l'action de l'histamine chez les hypochlorhydriques et les achlorhydriques.

MM. Carnot et Libert ont eux aussi utilisé le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. Ils ont pu mettre en évidence des variations importantes dans les résultats obtenus chez des hypochlorhydriques, divers types d'hyperchlorhydriques et chez des cancéreux.

D'après ces travaux, ce sont surtout les cas d'achlorhydrie qui paraissent le plus nettement caractérisés par cette épreuve, en particulier chez les malades atteints de cancer gastrique.

Pour notre part, nous avons étudié par ce procédé des malades atteints d'affections diverses, cancers, ulcères gastroduodénaux, dyspeptiques à manifestations cliniques variées.

## I. — CANCERS DE L'ESTOMAC.

Nous avons appliqué le test de l'histamine à l'examen de cinq cancéreux. Trois d'entre eux présentaient des signes et radiologiques évidents de cancer gastrique. (Obs. XVI, XXV, XXVI). Pour un de ces malades, la nature de l'affection avait même été vérifiée au cours d'une opération. (Obs. XVI). Des deux derniers malades, l'un avait un cancer du cardia (Obs. XXIX); l'autre était atteint d'un cancer du foie secondaire à un épithélioma du rectum, vérifié à l'autopsie; nous le rapprochons des cancers gastriques, à cause de l'analogie de la réponse à l'histamine.

Dans ces cas, l'injection d'histamine ne provoque qu'une sécrétion très faible. La quantité de suc gastrique retiré est en général très inférieure à celle des cas normaux ; l'aspect de ce liquide est parfois sanglant, presque toujours très trouble ; il est constitué surtout par du mucus et ne contient pas d'acide chlorhydrique libre ou n'en contient que par intermittences et en minimes proportions.

C'est à ce type d'achlorhydrie à peu près absolue que répondent les sécrétions obtenues chez la plupart de ces malades :

30 cc. en 1 h. 15' (Obs. XVI) ; 55 cc. en 1 h. 45' (Obs. XXV) ; 73 cc. en 1 h. 15' (Obs. XXVI) ; 62 cc. en 1 h. 15' (Obs. XXIX).

L'absence d'acide chlorhydrique libre est de règle, après comme avant l'injection. Le taux d'acidité totale, très faible (0,2 à 0,5 pour 1.000) ne subit pas

d'augmentation sensible sous l'influence de l'histamine. La courbe d'acidité présente quelquefois un maximum peu accusé ; le plus souvent, l'acidité reste invariable pendant tout le temps d'observation.

Nous devons noter le caractère discontinu de la réponse fournie par le malade de l'Observation XVI : Les aspirations faites à intervalles réguliers ont été négatives à l'exception de deux, après 35 et 65 minutes, qui ont donné respectivement : 5 cc. de liquide fortement coloré de bile et 25 cc. de liquide brunâtre, contenant du sang.

L'acidité totale a atteint 1,2 pour 1.000 ; l'acide chlorhydrique libre 0,219.

Le taux des chlorures cependant était à peu près normal, à 3,723 pour 1.000.

Chez notre sujet atteint de cancer rectal avec métastases ganglionnaires et hépatiques (Obs. III), le tubage pratiqué avec le tube de Faucher une heure après l'injection d'histamine, ne ramena que quelques centimètres cubes de liquide bilieux faiblement acide.

\*  
\*\*

Nous avons déjà indiqué la forte proportion de mucus contenue dans le liquide sécrété par les cancéreux. La présence de bile dans le contenu gastrique y est inconstante ; elle est relevée chez deux malades dont le pylore était incontinent. Le mélange de sang est facile à constater par la coloration du liquide ou au besoin par les réactifs habituels.

Bien que nous n'ayons pas recherché dans ces liquides la présence de ferments, nous rappellerons que, d'après MM. Carnot et Libert, il n'y avait pas de pepsine dans le suc gastrique obtenu chez les cancéreux après injection d'histamine.

Dans deux cas de cancer gastrique rapportés par ces auteurs, l'épreuve de l'histamine donna seulement quelques centimètres cubes de liquide non acide, renfermant du sang, de nombreux leucocytes et quelques cellules à double noyau, d'aspect néoplasique. L'examen cytologique de ces liquides a paru à MM. Carnot et Libert susceptible de fournir des données intéressantes au diagnostic. Nous n'avons pu réunir une documentation suffisante pour arriver à une conclusion ferme sur ce point. Dans l'un des liquides que nous avons recueillis, en même temps que de nombreux globules rouges et leucocytes, nous avons trouvé des cellules épithéliales à gros noyau fortement coloré. Dans d'autres cas, nous n'avons pas constaté d'éléments anormaux. Des observations plus nombreuses pourraient préciser ce point, l'examen cytologique étant facilité par l'absence d'éléments étrangers au liquide de sécrétion.

\*  
\* \*

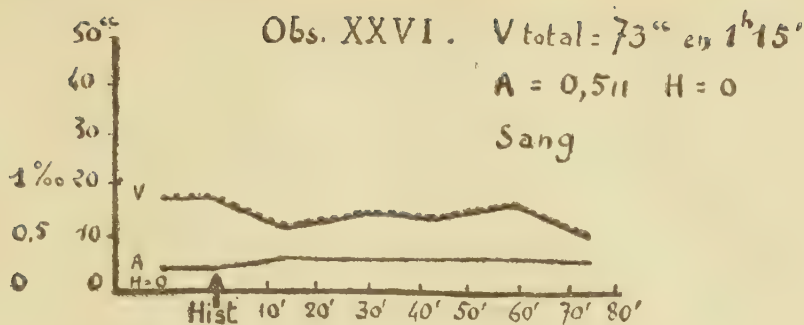
Si, comme pour les sujets normaux, nous établissons une courbe de sécrétion, nous obtenons un diagramme qui s'oppose nettement au type normal. L'opposition est encore plus frappante avec le type d'hypersécrétion, que nous rencontrons particulièrement chez les ulcéreux.

## II. — ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

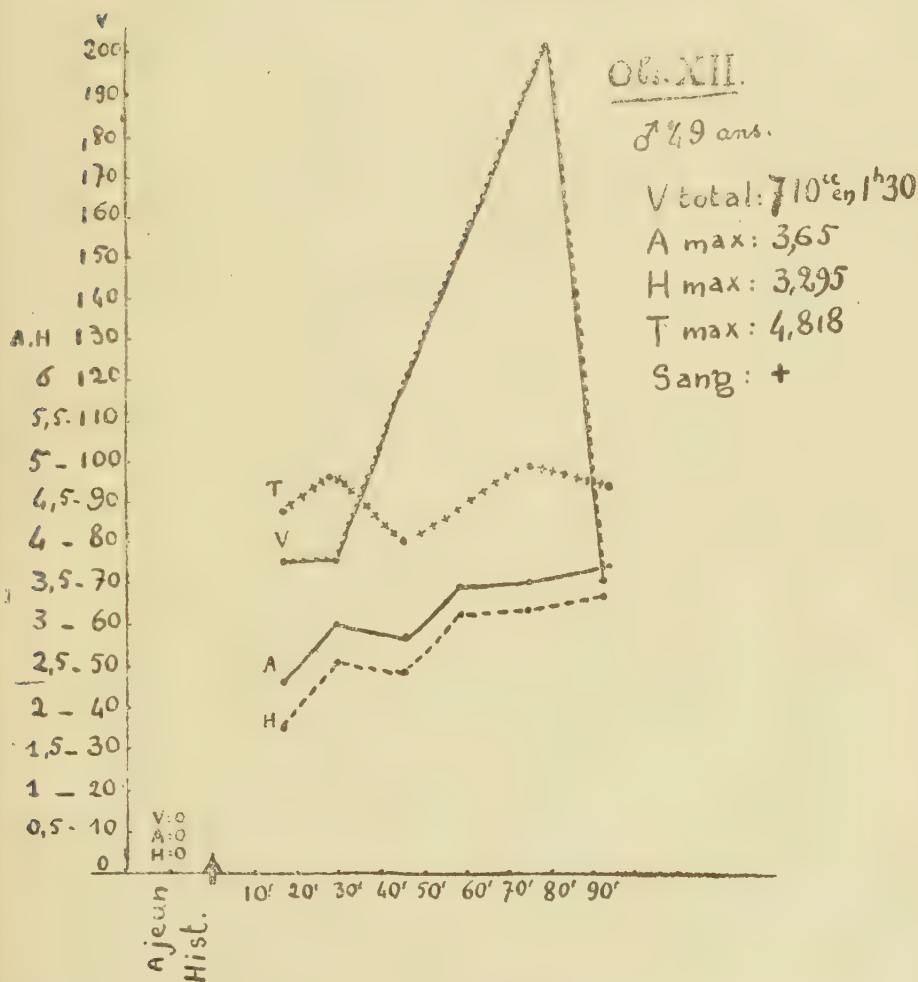
Nous avons eu ici des réponses tout à fait différentes de celles que nous venons d'envisager. Nous avons exploré la sécrétion gastrique dans sept cas d'ulcères bien caractérisés. Deux de ces malades (Obs. IX et XXIII) avaient subi l'opération de la gastro-entérostomie ; nous ferons de ceux-ci une étude particulière. Chez un homme atteint d'ulcère du bulbe duodéal, nous avons pu pratiquer un examen du suc gastrique avant et après l'opération ; la comparaison des deux résultats nous aidera dans l'interprétation des observations des autres opérés.

Enfin, quatre fois le tubage a été fait sur des malades non opérés (Obs. VII, XV, XX et XXVII). Nous y joindrons un huitième cas (Obs. XVII) pour lequel le diagnostic d'ulcère est extrêmement probable, bien que nous n'ayons pu relever de signe de certitude.

Dans la courbe obtenue chez le premier de ces malades (Obs. XII) ce qui frappe, c'est l'augmentation considérable du volume du suc gastrique sécrété. Bien que nous ayons interrompu l'examen après une heure et demie, il semble que la sécrétion ait été prolongée : A la fin du tubage, si la quantité de liquide sécrétée en un quart d'heure est tombée de 200 centimètres cubes à 70 centimètres cubes, le taux de l'acidité est encore en progression régulière. Cette acidité n'a d'ailleurs pas dépassé les valeurs normales pendant la durée du tubage ; nous obtenons :  $A = 3,65$  et



COURBE II. — Cancer gastrique.



COURBE III. — Ulcère gastrique.

H = 3,295 pour 1.000. Tout s'est donc passé comme si la muqueuse gastrique, par cette hypersécrétion (710 centimètres cubes de suc gastrique en 1 heure 30), avait réussi à diluer l'excès d'acide chlorhydrique produit. Ce fait corrobore l'opinion de Lim, qu'on doit tenir compte du volume de liquide sécrété, en même temps que du taux d'acidité, pour interpréter les résultats de l'épreuve de l'histamine : cela revient à envisager la quantité totale d'acide sécrété.

C'est ainsi que dans le résultat du tubage de l'Observation XV, nous trouvons une hyperchlorhydrie manifeste, le maximum d'acidité étant atteint avec les valeurs de A = 4,964 et de H = 4,453 ; tandis que le liquide retiré ne dépasse pas le volume de 209 centimètres cubes en 1 heure 30, légèrement supérieur à la normale.

Dans l'observation XX, pour laquelle l'opération a confirmé le diagnostic d'ulcère, nous obtenons, après avoir vidé l'estomac d'un liquide d'hypersécrétion et de stase, une réponse à l'histamine de 263 centimètres cubes en 1 heure 17, avec A = 4,599 et H = 4,234. Ici encore, le tubage, interrompu après plus d'une heure, montre que le taux d'acidité est à son maximum, alors que la vitesse de sécrétion commence à diminuer.

Même remarque pour l'observation XXVII, où l'examen fut arrêté avant la fin de la première heure : l'histamine a provoqué une sécrétion de 113 centimètres cubes en 55 minutes ; les derniers échantillons donnent encore comme taux d'acidité A = 4,453 et H = 4,015.

Dans ces liquides, on peut facilement mettre en évidence la présence de sang par les réactions habituelles. Ce suc gastrique, en règle générale, est absolument limpide et ne contient ni mucus ni bile.

Toutefois, un phénomène particulier s'est produit pendant le tubage de deux de ces sujets (Obs. XV et XVII). Dans ces cas, où le taux d'acidité était très élevé, la bile a reflué vers l'estomac au moment où le maximum d'acidité a été atteint ; l'acidité chlorhydrique, puis l'acidité totale se sont abaissées, et le liquide retiré redevint clair.

Après Gastro-entérostomie, nous avons pu examiner le suc gastrique de trois malades. A jeun, le liquide relativement abondant est très peu acide ; il ne contient pas d'acide chlorhydrique libre ou n'en contient que des traces. La présence de bile y a toujours été constatée, en proportions variables. L'injection d'histamine chez ces malades nous a donné une réponse caractérisée par le volume exagéré de la sécrétion et par l'irrégularité de la teneur en acide des divers échantillons prélevés.

Il s'agit dans ces cas de deux ulcères duodénaux (Obs. VI et XXIII) et d'un ulcère gastrique juxta-pylorique (Obs. XXIII). L'analyse du suc gastrique nous montre que son acidité varie avec sa teneur en bile ; dès que l'acidité tend à s'élever, un reflux biliaire vient la neutraliser et la prise suivante accuse une chute de l'acidité. Ce phénomène a manqué dans un seul cas (Obs. IX) où l'acidité n'a pas dépassé les valeurs de  $A = 2,774$  et  $H = 2,555$ . C'est dans l'obser-

vation VI au contraire qu'il est le plus manifeste ; chez ce malade nous voyons des variations de A incessantes : aussitôt après avoir retiré 35 centimètres cubes de liquide bilieux à peine acide ( $A = 0,95$ ) l'aspiration ramenait 8 centimètres cubes de liquide clair, d'une acidité totale de 4,43 avec 3,8 d'acide chlorhydrique. D'autres oscillations brusques sont visibles sur la courbe et correspondent aussi à des reflux de bile vers l'estomac.

Pour ce même malade, avant l'opération, un tubage au tube de Faucher avait donné, 60 minutes après l'injection d'histamine, 345 centimètres cubes de liquide, dans lequel on trouve  $A = 3,942$ ,  $H = 3,504$  et  $T = 4,848$ . Le second tubage, après l'intervention chirurgicale, a fourni des résultats très comparables, si on les lit à la fin de la première heure : 320 centimètres cubes de suc gastrique avec une valeur maxima de  $A = 4,43$  ;  $H = 3,8$  ;  $T = 4,818$ . On voit donc que la réponse à l'histamine est de même ordre dans ces deux examens. Les variations constatées dans la courbe après gastroentérostomie relèvent du passage du liquide duodenal alcalin à travers la bouche anastomotique. Ce passage s'effectue dès que l'acidité du suc gastrique tend à dépasser un certain taux : avant même l'injection d'histamine, nous voyons l'acidité passer brusquement, sous l'influence d'un reflux de bile de 3,139 à 1,533. Ce mécanisme explique facilement que le premier liquide retiré à jeun ait été presque neutre, après l'opération, alors qu'il était hyperacide, lors du précédent tubage.

\*  
\* \*

Les résultats que nous rapportons concordent avec le seul fait publié dont nous ayons eu connaissance : MM. Carnot et Libert, chez un ulcéreux, ont obtenu par l'injection d'un milligramme d'histamine une sécrétion gastrique d'un volume total de 259 centimètres cubes en 50 minutes ; à la fin de l'épreuve, l'acidité atteignait son maximum avec les valeurs de  $A = 4,42$  et  $H = 4,24$ . Une seconde épreuve sur le même malade, à quelques jours d'intervalle, confirmait ces chiffres : 235 centimètres cubes étaient retirés en vingt minutes, et l'analyse y décelait une acidité de  $A = 4,31$  et  $H = 3,36$ . La mesure de l'activité peptique au tube de Mett était de 12 m/m. Les auteurs concluent que l'histamine provoque chez les hypersécrétants « une sécrétion rapide, très abondante, très acide, riche en pepsine ».

Ce qui nous a paru caractériser avant tout la réponse à l'histamine chez les ulcéreux, c'est la rapidité du débit, associée à une hyperchlorhydrie plus ou moins marquée. De plus, cette méthode est très favorable à la recherche des hémorragies occultes directement dans le liquide gastrique retiré par la soude d'Einhorn, procédé fort utile pour le diagnostic, et sur l'avantage duquel M. Cain attirait encore tout récemment l'attention (1).

---

(1) A. Cain. Recherche des hémorragies occultes dans le liquide gastrique ou duodénal retiré par la sonde d'Einhorn. *La Médecine*, juillet 1925.

Le suc gastrique de ces malades s'oppose par sa limpidité et sa fluidité au liquide muqueux, souvent trouble ou sanglant que l'on obtient chez les cancéreux.

### III. — DYSPESIES DIVERSES

Entre ces deux types extrêmes nous pouvons placer les résultats obtenus par le test de l'histamine chez les dyspeptiques sans lésion ulcéreuse ou néoplasique.

Les courbes que nous avons relevées dans ces cas, permettent de classer ces malades en hypersécrétants et en hyposécrétants. Nous verrons que ces données peuvent se superposer à celles fournies par le repas d'épreuve. Chez quelques-uns de ces sujets, au lieu d'établir une courbe, nous avons retiré le liquide gastrique avec le tube de Faucher, en une seule fois, trois quarts d'heure ou une heure après l'injection d'histamine. Bien que moins complets que les précédents, les résultats nous ont paru suffisants pour caractériser le type chimique de la sécrétion (Obs. II et V).

\*  
\* \*

1° *Hypersécrétants*. — Chez ces malades nous obtenons des chiffres élevés en volume et en acidité. Cependant ces réponses n'atteignent pas les valeurs trouvées dans les cas d'ulcère confirmée. Ce qui nous semble le plus caractéristique, c'est que le volume de la sécrétion ne dépasse que de peu les chiffres normaux : 185 et 169 centimètres cubes par exemple (Obs. XIII et

XXVIII). Les taux d'acidité ont varié de 3,65 à 4,672 ; l'écart entre l'acide chlorhydrique libre et l'acidité totale est très faible :  $A = 4,662$ ,  $H = 4,38$  ; —  $A = 4,672$ ,  $H = 4,453$ .

L'aspect du suc gastrique est analogue à celui que nous avons décrit chez les sujets normaux ou les ulcéreux ; la recherche du sang y est négative.

L'établissement de l'hypersécrétion histaminique est rapide et déjà, quinze minutes après l'injection, un écart sensible se manifeste avec le liquide retiré auparavant :

Avant l'histamine :  $A = 1,168$  ;  $H = 0,438$  ;

15' après l'histamine :  $A = 3,285$  ;  $H = 2,409$   
(Obs. XXX).

La durée de cette sécrétion n'est pas très prolongée : elle est ordinairement terminée une heure et demie après l'injection. Les cas que nous avons étudiés nous ont montré des courbes à un seul maximum, atteint assez vite, en trois quarts d'heure environ. L'acidité diminue moins rapidement que le volume de la sécrétion.

Aux deux extrêmes de cette catégorie de malades, nous citerons les observations XXII et XXVIII.

La première de ces réponses se rapproche de celles des ulcères ; la seconde, du type normal : 194 centimètres cubes en 1 heure 30 ;  $A = 2,774$ ,  $H = 2,555$  ; c'est-à-dire une quantité de liquide un peu exagérée, avec une acidité presque normale.

2° *Hyposécrétants*. — Un certain nombre de dyspeptiques nous ont donné des réponses inférieures à la

normale, le volume de la sécrétion reste faible : 123 centimètres cubes en 2 heures 12 (Obs. XVIII) ; 117 centimètres cubes en 1 heure 30 (Obs. XXI).

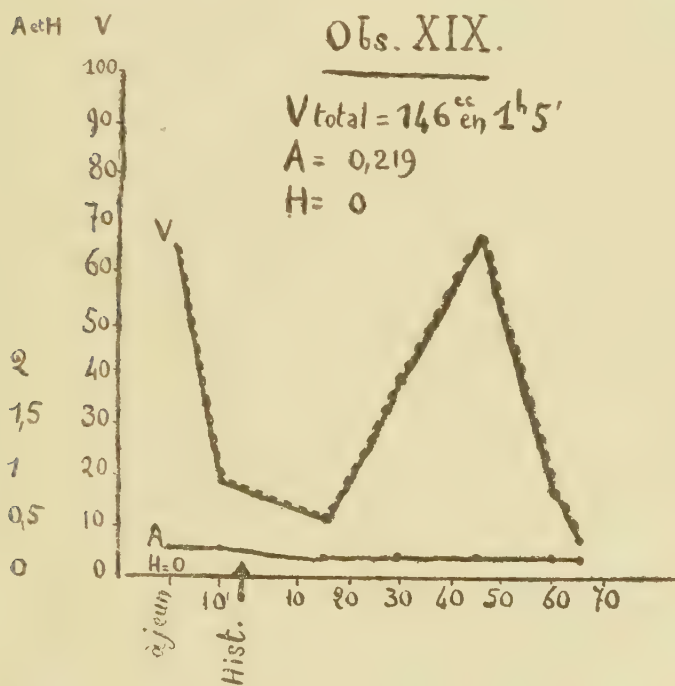
Le taux d'acidité reste sensiblement au-dessous des chiffres normaux, ne dépassant guère 1 à 1,5 0/00 à son maximum. L'écart entre A et H est relativement plus élevé que chez les hyperchlohydriques. La présence de mucus y est assez fréquente.

Le début de la réponse se fait dans les délais habituels. Sa durée est aussi prolongée que chez les sujets normaux. Le type de courbe à deux maxima nous a paru plus souvent fourni par ces malades. Parfois même la sécrétion est encore plus irrégulière (Obs. XVIII).

Nous signalerons comme d'interprétation un peu différente le résultat obtenu chez un de ces malades (Obs. XIV) ; ici la sécrétion totale est abondante : 207 cc. en 1 h. 25', mais le taux de l'acidité maxima est seulement de 1,46. De plus, nous observons que la plus grande partie du liquide a été retirée pendant la première demi-heure de l'épreuve, sous forme de sécrétion muqueuse à peine acide, et ne renfermant pas d'acide chlorhydrique libre. Si nous tenons compte de ce fait, le reste de la réponse est analogue aux cas précédents ; les 82 derniers centimètres cubes sont constitués par un liquide non muqueux et contenant environ 1 p. 1.000 d'acide chlorhydrique.

Enfin, les seuls cas où nous ayons pu déceler une achlorhydrie complète ont trait à des tuberculeux pulmonaires que l'autopsie a montrés atteints de périto-

nite fibreuse de même nature (Obs. XI et XIX) ; la sécrétion qui chez l'un de ces malades est presque normale en volume (146 cc) ne contient à aucun moment trace d'acide chlorhydrique.



COURBE IV. — Achlorhydrie.

Plusieurs de ces sujets (Obs. XIV, XVIII et XIX) ont pu être examinés par le procédé du repas d'épreuve d'Ewald. La réponse à l'histamine donne des chiffres un peu supérieurs, mais l'écart entre les deux résultats est beaucoup moindre que chez les hypersécrétants et les sujets normaux.

Il serait possible, d'après Dobson, de distinguer ainsi divers degrés dans l'achlorhydrie. Il cherche à exciter la sécrétion gastrique chez ces malades en leur faisant ingérer des repas d'épreuve fractionnés et répétés ; puis il étudie leur réaction à l'histamine. Il divise ses observations en plusieurs groupes. Dans un premier, il place ceux de ses malades chez lesquels il peut obtenir de l'acide chlorhydrique actif par des repas d'épreuve fractionnés et répétés ; dans un second, les sujets qui ne fournissent pas d'acide chlorhydrique avec ce procédé, mais seulement après l'injection d'histamine ; enfin dans le troisième groupe rentrent les cas où l'achlorhydrie persiste après les repas d'épreuve et après l'histamine.

## CHAPITRE VII

### AVANTAGES DU TEST DE L'HISTAMINE

D'après les résultats que nous venons d'exposer, on peut voir que la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine fournit des données intéressantes pour le diagnostic.

La comparaison des réponses à l'histamine avec les chiffres fournis par le repas d'épreuve que nous avons faite pour un certain nombre de nos malades, montre que les deux méthodes concordent dans leurs renseignements : l'hyperchlorhydrie ou l'achlorhydrie sont décelées facilement par l'histamine ; mais les écarts entre les chiffres obtenus par cette méthode chez les divers sujets sont beaucoup plus grands qu'après repas d'épreuve. L'histamine accroît l'hypersécrétion et la rend plus évidente. Au contraire, en cas d'achlorhydrie, particulièrement chez les cancéreux, la muqueuse gastrique paraît incapable de répondre à cet excitant : l'effort de l'organisme n'aboutit qu'à une sécrétion muqueuse, sans production d'acide chlorhydrique.

Les renseignements donnés par ce procédé sont de même valeur que ceux fournis par les autres méthodes d'explorations chimiques de l'estomac. Cependant le test de l'histamine présente, nous semble-t-il, quelques avantages.

Déjà Hayem et Winter avaient basé leur étude du chimisme gastrique sur des recherches faites par des tubages en série et montré toute l'importance de cette technique.

La pratique habituelle d'un seul tubage après soixante minutes, s'il fournit dans la majorité des cas des résultats suffisants, ne permet pas toujours de déceler des hypersécrétions tardives, des hyperchlorhydries qui ne se manifestent qu'après ce délai (MM. Labbé et Meurdrac).

D'autre part, il est bien difficile de répéter à plusieurs reprises l'introduction du tube de Faucher. On a donc souvent préféré retirer le liquide, au moyen de la sonde d'Einhorn, ce qui permet d'étudier le cours de la sécrétion gastrique. Le défaut de ce procédé avec les repas comprenant des aliments solides, c'est que la sonde peut être obstruée par des débris alimentaires.

Différents auteurs ont essayé de remédier à cet inconvénient en utilisant des repas d'épreuve liquides : repas peptoné salicylé (Delort et Verpy, Lenoir), repas au sucre, à l'alcool (Carnot).

Une autre objection a été soulevée contre ces méthodes. Deux échantillons prélevés au même moment peuvent présenter des différences importantes suivant la profondeur à laquelle la sonde a été plongée. Gorbani, cherchant à élucider ce point, a constaté qu'après repas d'épreuve le chyme gastrique n'est pas homogène (Arch. of int. med., 18 avril 1921). Il y a là une cause d'erreur qui n'est pas négligeable. Enfin, dans toutes ces épreuves, le liquide retiré et étudié est

un mélange complexe d'aliments, de suc gastrique et de produits de la digestion. Après plusieurs prises, il devient difficile de définir les proportions entre le liquide ingéré et le suc sécrété.

\*  
\* \*

Ne vaut-il pas mieux faire porter les recherches sur du suc gastrique aussi pur que possible ? Déjà, en 1904, M. Carnot proposait l'étude du suc gastrique psychique, par le procédé du repas fictif, qui fut reprise par Dupuy (1920). Le suc obtenu est très analogue d'aspect à la sécrétion provoquée par l'histamine, mais beaucoup moins acide et moins abondant. Ses variations dans les états pathologiques montrent, comme l'avait indiqué l'auteur lui-même, que cette technique donne surtout une mesure de l'appétit, plutôt qu'une appréciation de la capacité sécrétoire de la muqueuse gastrique.

L'épreuve de l'histamine ne nous paraît pas possible des mêmes reproches. Le suc gastrique extrait est aussi pur que le suc psychique ; sa composition chimique est bien en rapport avec le type sécrétoire du sujet, dont il a tendance à amplifier les déviations : Ce liquide limpide est retiré avec la plus grande facilité par la sonde d'Einhorn. Nous avons pu vérifier que les diverses portions du liquide retiré à un moment donné sont de même composition ; il ne s'agit pas en effet ici d'un mélange, mais de liquide de sécrétion pure.

Son emploi est facile et sans inconvénient pour le malade. Le seul obstacle à son utilisation pourrait être la réaction vaso-motrice parfois accentuée que provoque l'histamine. Mais en ne dépassant pas la dose d'un milligramme et surtout en y joignant une petite dose d'adrénaline, cet inconvénient est supprimé ou diminué dans de fortes proportions.

Sans prétendre à remplacer les autres méthodes d'investigations du chimisme gastrique, ce procédé peut donc prendre une place intéressante auprès d'elles.

## CHAPITRE VIII

### UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DE L'HISTAMINE

Au cours de nos examens, effectués en vue d'étudier surtout l'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique, nous avons été frappés, comme nous l'avons déjà mentionné, par l'importance de certains phénomènes associés.

C'est dans les cas où nous avons injecté l'histamine sans addition d'adrénaline, que nous avons pu le mieux observer ces réactions. En comparant les faits cliniques que nous avons relevés aux divers travaux expérimentaux que nous avons rappelés au début de ce travail, on voit que l'histamine est un puissant vasodilatateur périphérique. Quelque soit le mécanisme par lequel elle agit, sous son influence le réseau capillaire des membres et de la face et, semble-t-il aussi, viscéral de la grande circulation, subit une vasodilatation intense et rapide, durant au moins une heure ; les artères de petit et de moyen calibre répondent également à cet excitant, comme le montrent les expériences de Raoult, Faubion et Ross, de même que l'augmentation d'amplitude des battements de la radiale et de la temporale.

L'hypotension et la tachycardie paraissent bien secondaires à cette vasodilatation. L'hypotension

porte électivement, dans la plupart des cas, sur la minima. La tachycardie est en général plus passagère que les autres phénomènes cardio-vasculaires.

L'ensemble de cette crise rappelle les effets du nitrite d'amyle, aussi bien par leur aspect que par leur rapidité d'apparition. Cette action nous a cependant paru plus durable et peut-être plus facile à doser. Il semble bien que l'histamine, déjà utilisée dans les travaux physiologiques, puisse prendre rang parmi les hypotenseurs utilisables en thérapeutique. Nous nous proposons d'ailleurs de continuer nos recherches dans ce sens. Son emploi pourrait rendre service dans le traitement de certaines hypertensions, aussi bien continues que paroxystique; d'autre part, son action élective sur la fibre musculaire lisse paraît pouvoir être mise à profit contre certains spasmes vasculaires, et tout particulièrement dans certaines angines de poitrines.

De plus, l'action expérimentale de l'histamine sur la circulation pulmonaire, par la vaso-constriction qu'elle provoque, pouvait faire espérer une action heureuse sur les hémotysies. Dans les rares cas où nous avons pu l'employer, à doses d'ailleurs très faibles, nous n'avons pas obtenu de résultats décisifs. Pendant la réaction vasomotrice, chez un malade, l'expectoration sanglante a cessé, mais dans les heures qui ont suivi, elle a reparu telle qu'avant l'injection.

\*  
\* \*

Le traitement de l'hypochlorhydrie par l'histamine semblerait logique, puisque cette substance excite puissamment la sécrétion gastrique ; mais son action est trop rapidement épuisée pour donner une modification durable de cette sécrétion. Chez les dyspeptiques hypochlorhydriques auxquels nous avons injecté de l'histamine, nous n'avons jamais observé que des améliorations très passagères, inconstantes d'ailleurs et limitées en général au repas qui suivait l'injection d'histamine. Le facteur psychique peut intervenir dans ce cas et nous ne voulons actuellement tirer de ces faits aucune conclusion.

\*  
\* \*

Nous disposons donc avec l'histamine d'une substance douée de propriétés physiologiques énergiques et variées. Très maniable, puisqu'on peut la faire agir à doses très faibles et dépourvues de toute toxicité, très puissante puisque ses effets peuvent aller jusqu'au choc, elle pourrait être utilisée en thérapeutique, soit digestive, soit surtout cardiovasculaire.

# OBSERVATIONS

OBS. I. — Troubles dyspeptiques chez un ancien alcoolique. — D..., journalier, 56 ans.

En janvier 1925, l'examen de la sécrétion gastrique avait fourni les résultats suivants :

4 janvier 1925. — A jeun :

V = 110 cc.      A = 2,39      H = 1,67.

60' après repas d'épreuve d'Ewald :

V = 45 cc.      A = 0,51      H = 0.

\*  
\*\*

Le 25 mai 1925. — Epreuve de l'histamine : (sonde d'Einhorn) :

|          | V      | A     | H      |
|----------|--------|-------|--------|
|          | —      | —     | —      |
| A jeun : | 85 cc. | 2,018 | 1,095. |

9 h. 35'. — *Injection intramusculaire de 1 mgr. d'histamine.* — Vomissement presque immédiat ; rougeur, puis pâleur du visage ; sensation de battements aux tempes. Pouls 84.

|           |        |       |       |
|-----------|--------|-------|-------|
| 9 h. 50'  | 15 cc. | 0,876 | 0,219 |
| 10 h.     | 10 cc. | 0,296 | 0,073 |
| 10 h. 20' | 8 cc.  | 0,36  | 0     |

(nausées ; rejet du tube).

OBS. II. — Troubles dyspeptiques chez un tuberculeux. — L..., 40 ans.

Le 27 mai 1925. — Epreuve de l'histamine (Tubage au tube de Faucher). Tension artérielle 14-6 (Pachon).

9 h. 28'. — *Injection intramusculaire de 1 mgr. histamine.*

9 h. 30'. — Rougeur de la face : pouls : 104. T A : 11,5 - 4.

9 h. 33'. — Battements des temporales ; pouls : 98.

9 h. 35'. — Pouls : 98. T A : 14 - 4,5.

9 h. 37'. — Les malaises subjectifs sont passés ; il persiste un peu de rougeur de la face.

9 h. 40'. — Pouls : 100. T A : 14 - 5.

10 h. 5'. — Pouls : 84.

|                       |        |     |      |      |
|-----------------------|--------|-----|------|------|
| 10 h. 15'. — Tubage : | V      | A   | H    | T    |
|                       | —      | —   | —    | —    |
|                       | 40 cc. | 2,4 | 1,64 | 2,37 |

OBS. III. — Cancer du foie secondaire à un cancer du rectum. Autopsie. — G..., 48 ans.

Le 29 mai 1925. — Epreuve de l'histamine (tube de Faucher).

Avant l'injection. — Pouls : 76. T A : 11,5 - 7 (Pachon). Globules blancs : 7.800.

9 h. 35'. — *Injection intramusculaire de 1 mgr. d'histamine.*

9 h. 37'. — Pouls : 88. T A : 10,5 - 6 ; rougeur de la face.

9 h. 45'. — Pouls : 88. T A : 11,5 - 6.

9 h. 55'. — Pouls : 84.

|                       |                       |     |   |
|-----------------------|-----------------------|-----|---|
| 10 h. 35'. — Tubage : | V                     | A   | H |
|                       | —                     | —   | — |
|                       | 5 cc. liquide bilieux | 0,7 | 0 |

11 h. 5'. — Examen du sang : globules blancs : 9.100.

OBS. IV. — Pas de troubles dyspeptiques. — Maladie osseuse de Paget avec syndrome de diabète insipide. — C..., 42 ans.

Le 8 juin 1925. — Epreuve de l'histamine (tube de Faucher).

9 h. 50'. — *Injection intramusculaire de 1 mgr. 5 d'histamine.* — Céphalée. Rougeur de la face.

|                  |                      |      |       |      |
|------------------|----------------------|------|-------|------|
| 11 h. — Tubage : | V                    | A    | H     | T    |
|                  | —                    | —    | —     | —    |
|                  | 75 cc. liquide clair | 3,47 | 3,295 | 4,38 |

Le jour où fut pratiqué cet examen, le malade était depuis six jours soumis à un traitement par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Sa courbe d'urines était descendue de 4 litres le 2 juin à 1 litre 700 le 6 juin et 1 litre le 7 juin. Dans les vingt-quatre heures qui suivirent l'injection d'histamine, il urina 2 litres 400, tout en recevant la même dose d'extrait hypophysaire. Les jours suivants la courbe revint aux environs de 1.500 cc.

Pour vérifier cette observation, nous avons pratiqué de la façon suivante : après cessation du traitement par l'extrait hypophysaire, le volume quotidien des urines remonta à 2 litres, où il se maintint les 22 et 23 juin. Sans reprendre les injections d'hypophyse, on fit deux jours de suite une injection d'histamine :

Le 24 juin 1925 :

Du 23 au 24 juin (de 9 h. 30 à 9 h. 30), urines : 2 litres. Pouls : 56. T A : 11,5 - 7 (Pachou). Amplitude des oscillations : 2.

9 h. 54'. — *Injection sous-cutanée (paroi abdominale) de 0 mgr. 3 d'histamine.*

9 h. 56'. — Vasodilatation de la face. Sensation de battements aux tempes. Phénomène de la chair de poule sur la moitié droite de l'abdomen, du côté de l'injection (à gauche).

9 h. 57'. — Pouls : 74. Rougeur de la peau autour du point d'injection.

10 h. — T A : 12,5 - 6,5. Amplitude des oscillations : 3.  
Aspect urticaire de la réaction locale.

10 h. 5'. — T A : 12 - 6,5.

10 h. 7'. — Pouls : 60.

10 h. 30'. — Maximum de la réaction locale.

11 h. — Effacement complet de cette réaction.

Dans la journée du 24 au 25 juin (9 h. 30 à 9 h. 30),  
urines : 2 litres 500, (le malade n'ayant pas augmenté  
sa quantité de boisson).

*Le 25 juin 1925 :*

Pouls : 60.

10 h. 5'. — Injection sous-cutanée (abdomen) de  
0 mgr. 2 d'histamine.

10 h. 6'. — Pouls : 64. Vasodilatation légère de la face.

10 h. 7'. — Pouls : 80. Vasodilatation intense de la face.  
Injection des conjonctives.

10 h. 8'. — Pouls : 76. Phénomène de la chair de poule  
sur la cuisse et la moitié de l'abdomen du côté de l'injec-  
tion (à droite).

10 h. 10'. — Vasodilatation locale ; aspect urticarien.

10 h. 20'. — Maximum de la réaction locale, qui couvre  
la moitié de l'abdomen et la partie supérieure de la  
cuisse.

10 h. 55'. — Emission de 600 cc. d'urines pâles, en  
deux mictions.

11 h. — La réaction locale a complètement disparu.

Dans la journée du 25 au 26 juin (9 h. 30 à 9 h. 30),  
urines : 2 litres 800.

Le 26 juin on reprend les injections d'extrait hypophy-  
saire, qui ramènent le volume des urines à 1.700 cc. les  
4, 5 et 6 juillet, à 1.800 cc. le 7 juillet.

Le 7 juillet, en plus de l'injection d'extrait hypophy-  
saire, on injecte de l'histamine.

Injectons de 0 gr. 05 egr. d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse à 14 h. et à 18 h.

16 h. 28'. — Pouls : 60. *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 5 d'histamine.*

16 h. 31'. — Pouls : 68. Vasodilatation de la face, moindre qu'aux précédentes injections, disparaissant en moins de 5 minutes.

16 h. 35'. — Pouls : 72.

16 h. 45'. — Très légère réaction locale (cuisse droite) : vasodilatation et petite papule.

Le 8 juillet : urines : 2 litres 700.

Le 9 juillet : urines : 1 litre 500.

Le 10 juillet : urines : 1 litre 750, les injections d'extrait hypophysaire étant continuées pendant ces trois jours.

OBS. V. — Dyspepsie avec hyperchlorhydrie. — M..., 25 ans.

Le 15 juin 1925. — Epreuve de l'histamine (tube de Faucher).

10 h. 20'. — *Injection intramusculaire de 1 mgr. 25 d'histamine.* Rougeur de la face, tachycardie.

|                              |       |       |       |   |
|------------------------------|-------|-------|-------|---|
| 11 h. 20'. — <i>Tubage :</i> | V     | A     | H     | T |
|                              | —     | —     | —     | — |
| 105 cc. liquide transparent  | 4,088 | 3,869 | 4,745 |   |
| légèrement jaunâtre.         |       |       |       |   |

OBS. VI. — Ulcère duodénal, sténose pylorique : pylorectomie. — B..., 38 ans.

Le 16 juin 1925. — Epreuve de l'histamine (tube de Faucher).

A jeun : V = 400 cc. liquide brunâtre, contenant des

fragments d'aliments reconnaissables microscopiquement.

A = 3,577      H = 3,212      T = 4,599.

10 h. 15'. — *Injection intra-musculaire de 1 mgr. 25 d'histamine*. Très forte réaction vaso-motrice; la rougeur diffuse atteint non seulement la face, mais les membres supérieurs et la partie antérieure du thorax. Violents battements aux tempes.

11 h. 15'. — *Tubage* : V = 345 cc. liquide brunâtre ; nombreux globules rouges, quelques globules blancs ; quelques débris alimentaires microscopiques.

A = 3,942      H = 3,504      T = 4,848.

L'intervention chirurgicale montra que la sténose était due à un ulcère siégeant sur le bord supérieur et la face postérieure du bulbe duodénal. La région pylorobulbaire est excisée (29 juin 1925).

Le malade, très amélioré depuis l'opération, est revu à la radioscopie le 30 juillet. L'évacuation du repas baryté se fait rapidement dans l'anse anastomatique, par passage discontinu de la baryte.

Le 1<sup>er</sup> août 1925. — Epreuve de l'histamine (tube d'Einhorn) :

A jeun : V = 125 cc. liquide bilieux ; A = 0,57 ; H = 0 ; T ; pouls : 76.

10 minutes après : V = 15 cc. liquide clair ; A = 3,14 ; H = 2,85 ; puis V = 28 cc. liquide bilieux ; A = 1,53 ; H = 1,24.

10 h. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline*.

10 h. 4'. — Rougeur de la face nettement moins violente qu'à la première injection : pouls 112.

10 h. 10'. -- Réaction locale. Poussées d'érythème aux membres supérieurs et même aux membres inférieurs : pouls 110.

10 h. 15'. — 74 cc. liquide bilieux, A 3,06, H 2,55.

10 h. 30'. — 100 cc. liquide bilieux, A 1,168, H 0,8.

10 h. 45'. — 105 cc. liquide bilieux, A 2,55, H 1,168.

11 h. 00'. — 35 cc. liquide bilieux, A 0,95, H 0,438; puis 8 cc liquide clair, A 4,43, H 3,8, T 4,818.

11 h. 15'. — 32 cc. liquide légèrement teinté de bile A 3,79, H 3,57,

11 h. 35'. — 75 cc. liquide légèrement teinté de bile A 3,65, H 3,358.

11 h. 50'. — 62 cc. liquide franchement bilieux, A 0,73, H 0.

Soit : V total : 491 cc. en 1 h. 50'

A max : 4,43

T : 4,818

H max : 3,8

Reflux de bile par intermittences.

Obs. VII. — Légers troubles dyspeptiques. Etat névropathique. Bradycardie. Hypotension. — B..., 52 ans.

Pouls : 48 après compression des globes oculaires : 43.

TA : 10,5-7,5 (Pachon). Amplitude des oscillations : 1.

11 h. 39'. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 6 d'histamine.*

11 h. 40'. — Pouls : 60. TA 12-7,5. Amplitude des oscillations : 2,5.

Vasodilatation de la face; vasodilatation locale; aspect ortié au centre de l'érythème.

11 h. 44'. — Pouls : 48. TA : 12-6,5.

11 h. 45'. — Pouls : 48. Après compression des globules oculaires : 43.

11 h. 50. — Pouls : 48. — T A = 11,5-6,5. Amplitude des oscillations : 2.

12 h. — Pouls : 48. — La vasodilatation de la face a disparu. La réaction locale persiste.

Obs. VIII. — D..., 49 ans. Pas de troubles dyspeptiques. Habitudes d'alcoolisme.

horn) :

10 h. (à jeun) = V 6 cc. A 1,88, H 0,36, pouls 56 T. A. 15-75 (Vaquez).

10 h. 20' = V 0 cc.

10 h. 28' = *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine.*

10 h. 30' = Vasodilatation de la face; battements des temporales. Pouls : 56, T. A. 15-7,5 (Vaquez).

10 h. 32' = Vasodilatation locale et aspect ortié. Très légère réaction pilomotrice du côté de l'injection. Pouls : 76, T. A. 13-6,5.

10 h. 40' = V 0 cc., pouls 76, T. A. 13-6,5.

10 h. 50' = V 0 cc., pouls 80, T. A. 13-6,5.

Vasodilatation intense à la face; l'érythème gagne la paroi thoracique. L'érythème ortié local est très étendu.

10 h. 55' = Nausées. Pouls : 80.

11 h. 00' = V 20 cc., A 4,38, H 4,015, T 4,718.

11 h. 05'. — Pouls : 84.

11 h. 10' = V 17 cc., A 4,745, H 4,151, T 5,11.

11 h. 20' = V 17 cc., A 4,745, H 4,38, T 5,11. Pouls : 56.

11 h. 30' = V 34 cc., A 4,672, H 4,38, T 5,4. Pouls : 52. T. A. 14,5-7.

(La réaction locale persiste).

11 h. 35' = V 8 cc., A 4,89, H 3,99, T 5,329.

Soit : V total : 96 cc. en 1 h. 2'.

A max : 4,89 . T. max. 5,4.

H max : 4,38.

*Le 29 juin 1925. Tubage 60' après repas d'épreuve d'Ewald :*

V = 30 cc.

A : 1,679 T : 3,285.

H : 1,387.

OBS. IX. — Troubles dyspeptiques après gastro-entéro-stomie pour ulcère duodénal. — Mlle G., 48 ans.

*Le 27 juin 1925. — Epreuve de l'histamine (tube d'Einhorn).*

A jeun. — V 58 cc. liquide bilieux, A 0,438, H 0,219.  
Pouls : 56. T. A. (Vaquez) 11-6.

La recherche du réflexe oculo-cardiaque provoque, après neuf pulsations en 10", une disparition à peu près complète des pulsations.

9 h. 55'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr d'histamine.*

9 h. 57'. — Pouls : 88.

10 h. — Rougeur de la face; conjonctives injectées; phénomène de la chair de poule sur la moitié de l'abdomen du côté de l'injection, puis érythème local. Pouls : 96. T. A. 9-4 (Vaquez).

10 h. 10'. — V 23 cc. liquide clair, A 2,336, H 1,825, T 3,796, Pouls : 92. T. A. 10-5.

10 h. 15'. — Pouls : 76. Battements des temporales. T 3,504.

10 h. 25'. — V 106 cc., liquide clair, A 2,774, H 2,555, T 3,504.

10 h. 55'. — V 8 cc., peuvent être retirés avant un vomissement suivi du rejet du tube, A 2,701, H 2,336, T 3,577.

Soit : V total : 137 cc. en 1 h.

A max. : 2,774      T max. 3,577

H max. : 2,555 (Une forte partie du liquide a été vomie.)

OBS. X. — Hémoptysie chez un tuberculeux.

Le 7 juillet. — Pouls : 66, T. A. 15-9,5.

17 h. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 5 d'histamine.*

17 h. 2'. — Rougeur et chaleur au visage.

17 h. 5'. — Pouls : 90, T. A. 15-8,5, début de la réaction locale.

17 h. 10'. — Pouls : 84.

L'hémoptysie n'est pas influencée d'une façon durable.

OBS. XI. — R..., 44 ans. — Achlorhydrie. Tuberculose pulmonaire.

Le 13 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

A jeun : V 20 cc. liq. contenant des débris alimentaires, A 0,146. Pouls : 72. T. A. 10-7.

10 h. 59'. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 8 d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline.*

11 h. 2. — Céphalée occipitale de brève durée. Pouls : 72. T. A. 10-7.

11 h. 6'. — Pouls : 76. A. T. 11-65.

11 h. 15'. — V 2 cc. 5, liquide muqueux, A 0,146. H 0.

11 h. 30'. — V 5 cc., liquide muqueux, A 0,219. H 0, réaction locale.

11 h. 45'. — V 3 cc. 5, liquide bilieux, A 0,438 H 0,146.

12 h. — V 5 cc., liquide bilieux, A 0,438. H 0.

12 h. 20'. — La réaction locale persiste.

Soit : V total : 16 cc. en 1 h. 1'.

A max. : 0,438.

H max. : 0,146.

OBS. XII. — Ulcère gastrique avec hémateimèses. — S..., 49 ans.

Le 17 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (tube d'Einhorn).

A jeun : V 0. Pouls : 78. T. A. 14-9.

10 h. 13'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline.*

10 h. 15'. — Pouls : 96. T. A. 14-8-5.

10 h. 20. — Pouls : 80.

10 h. 25'. — Erythème local avec horripilation (pas de rougeur de la face).

10 h. 35. — V 110 cc. liquide clair, A 2,396 H 1,698, T 4,38.

10 h. 45'. — V 50 cc., liquide clair, A 2,92, H 2,555, T 4,745.

11 h. — V 120 cc., liquide clair, A 2,774, H 2,409, T 4,015, réaction de Meyer +.

1 h. 20'. — V 160 cc., liquide rosé, A 3,338, H 2,993,

11 h. 35'. — V 200 cc. liquide rosé, A 3,441, H 3,066, T 4,818.

11 h. 50. — V 70 cc., liquide rosé, A 3,65, H 3,295, T 4,672.

Soit : V total : 710 cc. en 1 h. 37'.

A max. : 3,65 T max : 4,818.

H max. : 3,295 Présence de sang.

OBS. XIII. — Troubles dyspeptiques sans lésion organique. — P..., 32 ans.

A la radioscopie (22 juillet 1925). — Estomac hypertonique et hyperkinétique.

Le 23 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (tube d'Einhorn).

A jeun. — V 0.

Après 10' h. — V 0.

9 h. 48'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline.*

10 h. 20'. — V 60 cc., liquide clair, A 2,701, H 2,336.

10 h. 30'. — V 30 cc., liquide clair, A 3,65, H 3,212.

10 h. 45'. — V 40 cc., liquide clair, A 3,131, H 2,993.

11 h. 00. — V 30 cc., liquide légèrement muqueux, A 2,847, H 2,263.

11 h. 15'. — V 25 cc., liquide non muqueux, A 2,19, H 2,054.

Soit : V total : 185 cc. en 1 h. 27'.

A max : 3,65.

H max : 3,212.

OBS. XIV. — D..., 40 ans. — Troubles dyspeptiques depuis 1915. — Entéro-colite mucomembraneuse. — *Examen du chimisme gastrique* fait à Bordeaux (21 septembre 1921).

A jeun : V 90 cc. liquide, trouble muqueux, A 0,58, H 0.

60' après repas d'épreuve d'Ewald :

V 120 cc., liquide renfermant des débris alimentaires bien divisés ; beaucoup de mucus, A 1,30, H 0,65.

Le 23 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

A jeun : V 2 cc., A 0,146, H 0.

9 h. 50'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline.*

10 h. — V 75 cc., liquide très muqueux, A 0,219, H 0, réaction locale : céphalée passagère ; pas de rougeur de la face.

10 h. 15'. — V 50 cc., liquide très muqueux, A 0,438, H 0.

10 h. 30'. — V 15 cc., liquide peu muqueux, A 1,387, H 1,022.

10 h. 45'. — V 27 cc., liquide peu muqueux, A 0,803, H 0,438.

11 h. — V 20 cc., liquide peu muqueux, A 1,46, H 1,095.

11 h. 15'. — V 20 cc., liquide peu muqueux, A 0,73, H 0,438.

Soit : V total : 207 cc. en 1 h. 25' (125 cc. liquide muqueux non acide ; 82 cc. liquide acide.)

A max. : 1,46 ; H max. : 1,095.

Obs. XV. — B..., 36 ans. — Hyperchlorhydrique. — Ulcère juxtapylorique très probable.

*Le 28 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).*

A jeun : V 10 cc., liquide légèrement bilieux ; mucus. A 1,533, H 1,095. Pouls : 60.

Après 10'. — V 8 cc., liquide clair, muqueux, A 2,117, H 1,825.

10 h. 15'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'adrénaline.*

10 h. 17'. — Pouls : 108. Battements des temporales.

10 h. 21'. — Pouls : 116. Début de la réaction locale.

10 h. 30'. — V 50 cc. liq. clair, A 3,431 H 3,139. Pouls : 100.

10 h. 45'. — V 40 cc., liq. légèrement bilieux, A 4,307, H 4,015.

11 h. — V 27 cc., liq. légèrement bilieux, A 4,745, H 4,453.

11 h. 15'. — V 35 cc., liq. clair, A 4,964, H 4,38.

11 h. 30'. — V 34 cc., liq. clair, A 4,526, H 4,207.

11 h. 45'. — V 23 cc., liq. clair, A 3,869, H 3,514.

Soit : V total : 209 cc., en 1 h. 30'.

A max. : 4,964.

H max. : 4,453, reflux de bile.

OBS. XVI. — G..., 68 ans.

Cancer de l'estomac, envahissant toute la région pylo-rique.

Mort le 2 octobre 1925. L'autopsie n'a pu être faite.

Le 30 juillet 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

9 h. 35'. — V 2 cc., A 0,36, H 0.

9 h. 45'. — V 0. Pouls : 72

9 h. 50'. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 75 d'histamine + 0 mgr. 25 d'adénaline.*

9 h. 55'. — Pouls : 100. Aucun malaise.

10 h. 5'. — V 0 ; légère vasodilatation de la face.

10 h. 15'. — V 0 ; pas de réaction locale.

10 h. 25'. — V 5 cc., liquide muqueux et bilieux. A 1,241, H 0,146.

10 h. 40'. — V 0 ; pouls : 85.

10 h. 55'. — V 22 cc., liquide trouble brunâtre, A 0,95, H 0,22, T 3,723. Réaction de Meyer +.

11 h. 5'. — V 0.

Soit : V total : 30 cc., en 1 h. 15' (secrétion discontinue).

A max. : 1,241

T : 3,723.

H max. : 0,22

Présence de sang  
et de bile.

*Le 24 septembre 1925.*

60' après repas d'épreuve d'Ewald.

V = 150 cc., réaction de Meyer fortement positive.

A = 0,438.

H = 0.

OBS. XVII. — C..., 42 ans. — Hyperchlorhydrie. Ulcère probable.

*Le 30 juillet 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

9 h. 40'. — V 20 cc. liquide muqueux, A 2,19, H 1,679.

9 h. 50'. — V 18 cc. liquide muqueux, A 3,066, H 2,336, T 4,015.

9 h. 53'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. — Pouls : 104. Début de la réaction locale.

10 h. 10'. — V 47 cc. liquide clair, A 4,526, H 4,088, T 5,329.

10 h. 25'. — V 42 cc. liquide clair, A 5,037, H 4,718, T 5,864.

10 h. 40'. — V 47 cc. liquide clair, A 5,402, H 5,183, réaction locale accentuée : sensation de battements rapides du cœur, légère vasodilatation de la face : pouls : 104.

10 h. 50'. — V 36 cc. liquide clair, A 5,037, H 4,891, T 5,767.

11 h. 10'. — V 52 cc. liquide légèrement bilieux à la fin de l'aspiration, A 5,694, H 5,183, T 5,846.

11 h. 25'. — V 40 cc. liquide bilieux, A 5,329, H 5,11, T 5,467.

11 h. 40'. — V 35 cc. liquide clair, A 5,113, H 5,037, T 5,85.

11 h. 55'. — V 20 cc. liquide clair, A 5,113, H 5,037, T 5,694.

12 h. 10'. — V 2 cc. liquide muqueux, A 2,735, H 1,825, T 3,477.

Soit :

V total = 321 cc. en 2 h. 15'.

A max. = 5,694, T max. = 5,864.

H max. = 5,183, reflux de bile au maximum d'acidité.

OBS. XVIII. — C..., 38 ans. Dyspepsie avec hypochlorhydrie.

Troubles dyspeptiques survenus à la convalescence d'une maladie infectieuse (fièvre typhoïde probable) en 1915.

*Le 23 juillet 1925.*

A jeun : 2 cc. liquide non acide au tournesol.

60' après repas d'Ewald : V 66 cc., A 1,16, C 0,65.

*Le 31 juillet 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

A jeun : V 20 cc. liquide clair, un peu de mucus, A 0,109, H 0,073.

Après 10' : V 14 cc. liquide clair, un peu de mucus, A 0,365, H 0,073, pouls : 60.

9 h. 48'. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 75 d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

9 h. 53'. — Pouls : 68, pas de réaction générale, petite réaction locale.

10 h. — V 10 cc. liquide muqueux, A 0,876, H 0,438.

10 h. 15'. — V 18 cc. liquide muqueux, A 1,095, H 0,511, T 2,92.

10 h. 30'. — V 6 cc., liquide muqueux, A 1,313, H 0,803.

10 h. 45'. — V 20 cc. liquide muqueux, A 0,73, H 0,219.

11 h. — V 25 cc. liquide muqueux, A 0,803, H 0,292.

11 h. 15'. — Néant.

11 h. 30'. — V 24 cc. liquide muqueux, A 0,803, H 0,365.

11 h. 45'. — V 20 cc. liquide légèrement bilieux, A 0,657, H 0,292.

12 h. — V 2 cc. bile presque pure, liquide franchement alcalin.

Soit :

V total = 123 cc. en 2 h. 15.

A max. = 1,313, T : 2,92.

H max. = 0,803, mucus abondant, reflux de bile terminal.

OBS. XIX. — Anachlorhydrie. Tuberculose pulmonaire.

Le 5 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

A jeun : V 65 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,292, H 0. Pouls : 76.

Après 10' : V 19 cc. liquide très bilieux, A 0,292, H 0.

10 h. 29'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 45'. — V 12 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,219, H 0. Pouls : 80, pas de réaction générale, petite réaction locale.

11 h. — V 40 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,219, H 0.

11 h. 15'. — V 68 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,219, H 0.

11 h. 30'. — V 18 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,219, H 0.

11 h. 35'. — V 8 cc. liquide bilieux et muqueux, A 0,219, H 0.

Soit :

V total = 146 cc. en 1 h. 6'.

A max. = 0,219.

H max. = 0, bile et mucus.

*Le 23 septembre 1925.*

Tubage 60' après repas d'Ewald :

V = 130 cc. liquide bilieux.

A = 0,182, H = 0.

OBS. XX. — Mme L..., 51 ans. Ulcère de la petite courbure près du pylore. Hypersécrétion et stase.

L'opération faite le 17 août (D<sup>r</sup> Bergeret) montre l'existence d'un ulcère calleux.

*Le 7 août 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

A jeun : V 206 cc. liquide brunâtre, présence de baryte ingérée la veille, A 2,409, H 1,825, réaction de Meyer +.

Après 12' : V 32 cc. liquide plus clair, A 3,723, H 3,358.

10 h. 43'. — *Injection sous-cutanée de 0 mgr. 75 d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 47'. — Pouls 128.

10 h. 58'. — V 48 cc. liquide clair, A 4,088, H 3,723, pouls 116, légère vasodilatation de la face, petite réaction locale.

11 h. 15'. — V 60 cc. liquide clair, A 4,453, H 4,088.

11 h. 30'. — V 75 cc. liquide clair, A 4,599, H 4,234, réaction de Meyer +.

11 h. 45'. — V 42 cc. liquide clair, A 4,526, H 4,234.

12 h. — V 38 cc. liquide clair, A 4,599, H 4,234.

Soit :

V total = 263 cc. en 1 h. 17'.

A max. = 4,599.

H max. = 4,234, présence de sang.

OBS. XXI. — P..., 46 ans. Dyspepsie avec hypochlorhydrie.

*Le 10 août 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. — V 25 cc. liquide muqueux, A 0,146, H 0.

10 h. 10'. — V 20 cc. liquide très muqueux, A 0,365, H 0, T 2,764.

10 h. 15'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 30'. — V 29 cc. liquide clair, peu muqueux, A 1,022, H 0,73, T 2,92 ; réaction générale à peu près nulle.

10 h. 45'. — V 25 cc. liquide très peu muqueux, V 1,606, H 1,168 ; réaction locale habituelle.

11 h. 10'. — V 30 cc. liquide très peu muqueux, A 1,825, H 1,241, T 3,577.

11 h. 15'. — V 10 cc. liquide très peu muqueux, A 1,46, H 0,949 ; réaction de Meyer négative.

11 h. 30'. — V 15 cc. liquide très peu muqueux, A 1,46, H 0,949, T 3,723.

11 h. 45'. — V 8 cc. liquide plus muqueux, A 1,168, H 0,73.

Soit :

V total = 117 cc. en 1 h. 30'.

A max. = 1,825, T max. = 3,577.

H max. = 1,241 ; mucus, pas de sang.

Obs. XXII. — G..., 39 ans. Troubles dyspeptiques, douleurs 2 heures après les repas, vomissements, constipation. Pas de signes de lésion organique.

*Le 11 août 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

9 h. 55'. — A jeun : V 0.

10 h. 15'. — V 50 cc. liquide clair, A 1,533, H 1,168, T 3,358.

10 h. 15'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 30'. — V 42 cc. liquide clair, A 2,117, H 1,752 ; pas de réaction générale.

10 h. 50'. — V 42 cc. liquide clair, A 2,628, H 2,336 ; réaction locale habituelle.

11 h. — V 42 cc. liquide clair, A 2,774, H 2,482 ; réaction de Meyer négative.

11 h. 15'. — V 45 cc. liquide clair, A 2,774, H 2,555, T 3,796 ; réaction de Meyer négative.

11 h. 30'. — V 22 cc. liquide clair, A 2,190, H 1,898.

11 h. 45'. — V 1 cc. liquide clair contenant de l'acide chlorhydrique libre.

Soit :

V total = 194 cc. en 1 h. 30'.

A max. = 2,774, T max. = 3,796.

H max. = 2,555 ; pas de sang.

Obs. XXIII. — D..., 29 ans. Ulcère pylorique. Gastro-entérostomie le 9 mai 1925.

Le 11 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. 10'. — (A jeun) : V 80 cc., dont les 5 premiers sont clairs, le reste très fortement bilieux ; un peu de mucus ; A 0,438, H 0.

10 h. 20'. — V 4 cc. liquide fortement bilieux.

10 h. 20'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.* Réaction locale et rougeur de la face. Salivation très abondante.

10 h. 35'. — V 89 cc. liquide bilieux, légèrement muqueux, A 2,409, H 2,044.

10 h. 55'. — V 53 cc. liquide à peine teinté de bile, A 3,431, H 3,212.

11 h. 10'. — V 52 cc. liquide très bilieux, A 2,555, H 2,117.

11 h. 25'. — V 34 cc. liquide à peine teinté de bile, A 3,358, H 3,212.

Soit :

V total = 228 cc. en 1 h. 5'.

A max. = 3,358.

H max. = 3,212.

OBS. XXIV. — Mme K..., 34 ans. Hémoptysie. Lésions tuberculeuses du sommet droit : l'hémoptysie, moyennement abondante, date de cinq jours et résiste aux traitements classiques (hypophyse, émétine, etc.).

T A (Pachon) 13,5 - 7,5 ; pouls 68 : amplitude des oscillations 1,5.

12 h. 20'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine.*

12 h. 21'. — Pouls 80.

12 h. 23'. — T A (Pachon) 13,5 - 7,5 ; pouls 88 : amplitude des oscillations 1.

12 h. 24'. — T A (Pachon) 13,5 - 7 ; amplitude des oscillations 2 ; rougeur de la face ; érythème local.

12 h. 25'. — T A (Pachon) 12 - 6,5 ; pouls 96 ; amplitude des oscillations 2.

12 h. 27'. — T A (Pachon) 11,5 - 6 ; pouls 96 ; amplitude des oscillations 2.

12 h. 30'. — T A (Pachon) 11 - 6 ; pouls 96 ; amplitude des oscillations 2.

12 h. 33'. — T A (Pachon) 11,5 - 6 ; pouls 88 ; amplitude des oscillations 2.

12 h. 35'. — T A (Pachon) 12 - 6,5 ; pouls 84 ; amplitude des oscillations 2.

12 h. 38'. — Pouls 80 ; amplitude des oscillations 1,5. L'hémoptysie ne paraît pas influencée.

OBS. XXV. — D..., 53 ans. Cancer de l'estomac envahissant la petite courbure, surtout vers le cardia.

..Le 13 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. — (A jeun) : V 15 cc. liquide très muqueux, contenant du sang, A 0,073, H 0, pouls 60.

10 h. 15'. — V 8 cc. liquide très muqueux, A 0,073, H 0.

10 h. 16'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 18'. — Pouls 60.

10 h. 20'. — Pouls 68.

10 h. 25'. — Pouls 76.

10 h. 30'. — V 5 cc. liquide très muqueux, A 0,073, H 0, pouls 80; pas de réaction générale, réaction locale habituelle.

10 h. 50'. — V 8 cc. liquide très muqueux, A 0,109, H 0.

11 h. — V cc. liquide très muqueux, A 0,109, H 0.

11 h. 15' — V 6 cc. liquide très muqueux, A 0,109, H 0. H 0, pouls 64.

11 h. 30' — V 6 cc. liquide très muqueux, A 0,109, H 0.

11 h. 45'. — V 14 cc. liquide très muqueux, A 0,073, H 0.

12 h. — V 10 cc. liquide très muqueux, A 0,073, H 0.

Soit :

V total = 55 cc. en 1 h. 45'.

A max. = 0,109.

H max. = 0 ; mucus et sang.

Le 23 septembre 1925. — Tubage 60' après repas d'épreuve d'Ewald.

V = 110 cc. liquide sanglant.

A = 0,288 ; H = 0.

OBS. XXVI. — L..., 58 ans. Cancer de l'estomac, vérifié à l'intervention (laparotomie exploratrice).

Le 20 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

9 h. 30'. — (A jeun) : V 9 cc. liquide sanglant, A 0,365.

9 h. 40'. — V 18 cc. liquide sanglant, A 0,365.

9 h. 45'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. — V 13 cc. liquide sanglant, A 0,511 ; réaction locale, pas de réaction générale.

10 h. 15'. — V 16 cc. liquide sanglant, A 0,511.

10 h. 30'. — V 15 cc. liquide sanglant, A 0,511.

10 h. 45'. — V 17 cc. liquide sanglant, A 0,511.

11 h. — V 12 cc. liquide sanglant, A 0,511.

Soit :

V total = 73 cc. en 1 h. 15'.

A = 0,511.

H = 0, présence de sang.

OBS. XXVII. — D..., 47 ans. Sténose du pylore, au début vraisemblablement due à un ulcère juxta-pylorique; confirmée par l'examen radioscopique ; mort par hémorragie gastro-intestinale.

Le 25 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. 25'. — (A jeun) : V 13 cc. liquide muqueux, A 1,725, H 0,876.

10 h. 35'. — V 14 cc. liquide muqueux, A 2,19, H 1,825.

10 h. 50'. — V 24 cc. liquide clair, A 3,066, H 2,628.

11 h. — V 9 cc. liquide clair, A 3,942, H 3,431.

11 h. 10'. — V 13 cc. liquide clair, A 3,942, H 3,431.

11 h. 20'. — V 39 cc. liquide clair, A 4,453, H 4,015, réaction de Meyer +.

11 h. 30'. — V 28 cc. liquide clair, A 4,453, H 4,015.

Soit :

V total = 113 cc. en 55'.

A max. = 4,453.

H max. = 4,015, présence de sang.

OBS. XXVIII. — Mme A..., 24 ans. Ptose gastrique et rénale accentuée. Hyperchlorhydrie. Ulcère possible.

Le 26 août 1925. — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. 5'. — (A jeun) : V 35 cc. liquide bilieux, A 2,628, H 1,971, pouls 112 ; T A 12 - 8,5.

10 h. 20. — V 82 cc. liquide bilieux, A 2,482, H 1,971, pouls 112.

10 h. 25'. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

10 h. 30'. — Pouls 120 ; T A 12 - 8,5, rougeurs de la face, céphalée, réaction locale.

10 h. 35'. — Pouls 120 ; T A 12 - 8,5.

10 h. 40'. — V 18 cc. liquide bilieux, A 2,993, H 2,774.

11 h. — V 51 cc. liquide à peine teinté de bile, A 3,723, H 3,431 ; réaction de Meyer +.

11 h. 15'. — V 24 cc. liquide clair, A 4,672, H 4,453.

11 h. 35'. — V 45 cc. liquide clair, A 4,672, H 4,453.

11 h. 45'. — V 15 cc. liquide clair, A 4,307, H 4,011.

12 h. — V 16 cc. liquide clair, A 4,307, H 4,011.

Soit :

V total = 169 cc. en 1 h. 35'.

A max. = 4,672.

H max. = 4,307, présence de sang.

OBS. XXIX. — L..., 61 ans. Cancer de l'estomac, s'accompagnant de spasme œsophagien. Cachexie prononcée.

*Le 28 août 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

10 h. 30'. — (A jeun) : V 10 cc. liquide muqueux, A 0,219, pouls 86.

10 h. 45'. — V 9 cc. liquide muqueux, A 0,219.

11 h. — *Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr. 25 d'Adrénaline.*

11 h. 10'. — V 13 cc. liquide muqueux, A 0,219, pouls 100, légère réaction vasomotrice à la face. Réaction locale.

11 h. 15'. — V 11 cc. liquide muqueux, A 0,219.

11 h. 30'. — V 13 cc. liquide muqueux, A 0,219.

11 h. 45'. — V 10 cc. liquide muqueux, A 0,219.

12 h. — V 15 cc. liquide muqueux, A 0,219.

Soit :

V total = 62 cc. en 1 h. 15'.

A = 0,219.

H = 0, mucus abondant.

OBS. XXX. — M..., 32 ans. Dyspepsie datant de 2 ans ; brûlures et vomissements acides une demi-heure après les repas. A l'examen radioscopique (20 août 1925) estomac de forme normale, contractions vives, évacuation en temps normal.

*Le 28 juillet 1925.*

Tubage à jeun : 7 cc. liquide rosé, alcalin.

60' après repas d'épreuve d'Ewald :

V = 85 cc.

A = 1,824. H = 1,386.

*Le 31 août 1925.* — Epreuve de l'histamine (Tube d'Einhorn).

9 h. 25'. — (A jeun) : V 6 cc. liquide muqueux, A 0,255, pouls 88.

9 h. 40'. — V 10 cc. liquide légèrement muqueux,  
A 1,168, H 0,438.

*Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine + 0 mgr.  
25 d'Adrénaline.*

9 h. 55'. — V 24 cc. liquide légèrement muqueux,  
A 3,285, H 2,409, pouls 100, petite réaction locale et gé-  
nérale.

10 h. 10'. — V 22 cc. liquide clair non muqueux,  
A 4,599, H 4,38.

10 h. 25'. — V 16 cc. liquide clair non muqueux,  
A 4,662, H 4,38.

10 h. 40'. — V 18 cc. liquide clair non muqueux,  
A 4,526, H 4,088.

10 h. 55'. — V 10 cc. liquide légèrement muqueux,  
A 3,431, H 3,285.

11 h. 10'. — V 1 cc. liquide légèrement muqueux, conte-  
nant de l'acide chlorhydrique libre.

Soit :

V = 91 cc. en 1 h. 30'.

A max. = 4,662.

H max. = 4,38.

## CONCLUSIONS

---

1. L'histamine, produit de décarboxylation de l'histidine, provoque des effets physiologiques importants, dont les plus évidents portent sur la sécrétion gastrique et sur l'équilibre vasculaire.

2. Expérimentalement, l'injection intraveineuse d'histamine détermine chez l'animal une chute brusque de la tension artérielle accompagnée de manifestations comparables à celles du choc peptonique. Cette chute brusque de la tension artérielle, en rapport avec une vasodilatation périphérique, marche de pair avec une vaso-constriction pulmonaire.

3. En injection sous-cutanée ou intramusculaire, l'effet de l'histamine sur la tension artérielle est beaucoup moins prononcée. Par contre, on observe une abondante sécrétion gastrique, qui persiste pendant une heure ou deux. Cette action excitosécrétoire ne se manifeste pas lors de l'injection intraveineuse, à moins que cette injection ne soit poussée avec une *extrême lenteur*, s'étalant par exemple sur trois quarts d'heure. Le mécanisme intime suivant lequel l'histamine agit sur la sécrétion gastrique est encore mal connu.

4. Outre les actions précédentes, l'histamine paraît douée de propriétés excitomotrices sur la plupart des

fibres lisses, en particulier sur celles du tractus digestif et de l'utérus.

5. Chez l'homme, l'action vasodilatatrice et excito-sécrétoire de l'histamine, démontrée expérimentalement est également manifeste : l'injection sous-cutanée d'un milligramme d'histamine en solution fraîchement préparée dans un centimètre cube de sérum physiologique détermine :

1° Une réaction vasomotrice générale, caractérisée par la rougeur de la face, l'hypotension et l'accélération des battements du cœur, réalisant un tableau typique de crise nitritoïde.

2° Une réaction locale : érythème persistant autour du point d'injection.

3° Une réaction sécrétoire gastrique qui peut être facilement suivie à l'aide de la sonde d'Einhorn.

6. Il est possible en adjoignant à l'histamine un quart de milligramme d'adrénaline de supprimer ou d'atténuer considérablement les phénomènes vasomoteurs qui constituent la réaction générale ; la réaction locale persiste ; la sécrétion gastrique n'est nullement entravée.

7. Cette sécrétion est constituée chez les sujets non-dyspeptiques par un suc gastrique clair, limpide, riche en acide et en pepsine. On peut considérer comme moyenne des réponses normales à l'histamine les chiffres suivants :

130 à 150 cc. en 1 h. 30.

Acidité totale : 3,4 0/00.

Acidité chlorhydrique : 3 0/00.

8. Cette méthode, appliquée à l'étude des cas pathologiques, donne des résultats superposables à ceux des repas d'épreuve. Elle *amplifie* les modifications du type sécrétoire et permet, comme les procédés classiques, de distinguer des hypersécrétants et des hyposécrétants.

9. Les types extrêmes de ces réponses à l'histamine sont fournies par les ulcéreux et les cancéreux : les premiers donnent un volume exagéré de liquide hyperchlorhydrique ; les seconds une quantité minime de liquide muqueux, quelquefois sanglant, d'acidité très faible.

10. L'épreuve de l'histamine peut rendre en clinique des services, dans tous les cas où il est indiqué de rechercher le chimisme gastrique. Elle facilite l'examen en série d'échantillons prélevés à divers moments de la sécrétion ; elle présente sur les repas d'épreuve l'avantage de fournir un suc gastrique aussi pur que possible, dont l'acidité est constituée presque exclusivement par l'acide chlorhydrique libre.

11. Les recherches actuelles ne permettent pas encore de préciser la place que l'histamine pourra occuper dans le traitement des états d'hypochlorhydrie, non plus du reste que dans les états circulatoires, où son action vasodilatatrice et hypotensive, très comparable à celles du nitrite d'amyle, laisse cependant entrevoir une application possible dans la thérapeutique de l'angine de poitrine, des syndromes circulatoires locaux, des hémoptysies.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ABEL et KUBOTA. — On the presence of histamine (B-iminazolyethylamine) in the hypophysis cerebri and other tissues of the body and its occurrence among the hydrolytic decomposition products of proteins. — *J. of pharm. and exper. Therap.*, juin 1919, XIII, 243-299.
- ABEL et MACHT. — Histamine and pituitary extract. — *J. of pharm. and. exper. Therap.*, novembre 1919, XIV, 279-293.
- ABEL et NAGAYAMA. — On the presence of histamine in the extracts of the posterior lobe of the pituitary gland and on preliminary experiments with the pressor constituent. — *J. of pharm. and exp. Therap.*, juin 1920, xv, 347-399.
- ABEL, ROUBLER et GEILING. — I. Further observations on the oxytocic-pressor-diuretic principle of the infundibular portion of the pituitary gland. II. A preliminary therapeutic study of the active principle of the infundibular portion of the pituitary gland in four cases of diabetesinsipidus. — *J. of Pharm. and exp. Therap.*, novembre 1923, XXII, 289-328.
- ABEL et GEILING. — Some hitherto undescribed properties of the constituents of Witte's peptone. — *J. Pharm. and exp. Therap.*, février 1924, XXIII, 1-27.
- ABDERHALEN. — Biochemisches Handlexicon.

- ABDERHALEN. — Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden.
- BARGER. — The simpler natural bases.
- BARGER et DALE. — B-iminazolyéthylamine : a depressor constituent of intestinal mucosa. *J. of Physiology*, 1911, xli, 499-504.
- BECK. — *Bull. of John Hopkins hospital*, juillet 1924.
- BERTHELOT ET BERTRAND. — Recherches sur la flore intestinale : isolement d'un microbe capable de produire de la B-imidazolyéthylamine aux dépens de l'histidine. — *C. R. Acad. Sc.*, 10 juin 1912, cliv, 1643.
- BOLDYREFF. — *Quarterly Journal of experimental Physiology*, 1914, viii, 1.
- CARNOT, KOSKOWSKI ET LIBERT. — L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. — *C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1922.
- CARNOT, KOSKOWSKI ET LIBERT. — Action de l'histamine sur les sucs digestifs. — *C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1922.
- CARNOT et M<sup>me</sup> GRUZEWSKA. — Variations de concentration ionique de la bile et du suc pancréatique pendant la sécrétion acide du suc gastrique. — *C. R. Soc. Biol.*, 27 juin 1925.
- CARNOT ET LIBERT. — Le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. — *C. R. Soc. Biol.*, 27 juin 1925.
- CARNOT ET LIBERT. — Les repas d'épreuve et le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. — *La Médecine*, juillet 1925, n° 10.
- CLARK. — Some active principles of peptone. — *J. of Pharm. and Exp. Therap.*, février 1924, xxiii, 45-54.
- CLIFFORD. — A heat stable catalyst in animal tissues which destroys the iminazole ring and masks amino-groupes. — *British Journal*, 1923, xxvii, 549-555.

- DAKIN et WAKEMAN. — *The catabolism of histidine.* — *J. of biol. chem.*, 1912, x, 499-502.
- DALE et LAIDLAW. — The physiological action of B-iminazolyethylamine. — *J. of Physiology*, 1911, xli, 318-344.
- DALE et LAIDLAW. — *J. of Physiology*, 19 mars 1918, p. 356.
- DALE et RICHARDS. — *J. of Physiology*, 19 mars, p. 110.
- DALE. — Conditions which are conducive to the production of shock by histamine. — *British J. of exper. Pathology*, avril 1920. — I, n° 2, 103-115.
- DOBSON. — Effect of histamine on gastric secretion, with especial reference to achlorhydrie. — *The Journ. of the American Association*, 17 janvier 1925.
- MC. DOWALL. — On the nature of histamine action. — *The J. of Physiology*, LVII, 3 et 4, 142-152.
- FREDERICQ. — Action des acides aminés sur la contractilité, le tonus vasculaire et le métabolisme du cœur isolé de lapin. — *Arch. internat. of Physiology*, 25 décembre 1922, xx, 213-240.
- GALAN. — Action des extraits d'hypophyse sur la motricité gastrique, — *C. R. Soc. Biol.*, 4 avril 1924. LXXXV, 32. (*Réunion biologique de Buenos-Ayres.*)
- GERARD. — Chemical studies on intestinal intoxication. The presence and signification of histamine in an obstructed bowel. — *J. of Biol. Chem.*, mai 1922, LII, n° 3, 124.
- GUGGENHEIM. — Die biogenen Amine.
- HANKE et KRESSLER. — Studies on proteinogenous amines. — *J. of Biol. Chem.*, 1919, xxxix, 497-521. — *Ibid.*, septembre 1920, xliii, 543-577. — *Ibid.*, janvier 1922, L, 131-191. — *Ibid.*, avril 1924, LIX, n° 3.
- HANZLICK et KARSNER. — Further observations on anaphylactoid phenomena from various agents injected.

- ted intraveinously. — *J. of Pharm. and exp. Therap.* XXIII, 173-235; avril 1924.
- HAWK. — Practical physiological Chemistry, 6<sup>e</sup> édit., 169-170.
- HOUSSAY. — Le principe actif des extraits hypophysaires. — *Rev. de la Soc. Médic. Argentina*, 1911, 268-284.
- IVY, MC ILVAIN et JAVOIS. — The stimulation of gastric secretion by histamine. — *Science*, 1923, LVIII, 286.
- IVY et MC ILVAIN. — The effect of gastrin and histamin on the movements of the stomach and intestin during hunger. — *Amer. J. of Physiol.*, LXVI, 140-144.
- IVY et MC ILVAIN. — The excitation of gastric secretion by applications of substances to the duodenal and jejunal mucosa. — *Amer J. of Physiol.*, 1<sup>er</sup> décembre 1923, LXVII, 124-140.
- KEETON, KOCH et LUCKHARDT. — The response of the stomach mucosa of various animals to gastrin bodies. — *Amer J. of Physiol.*, 1920, II, 454-469.
- KOSKOWSKI. — L'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique chez les Pigeons. — *C. R. Acad. Sc.*, 23 janvier 1922. CLXXIV, 247.
- LIM. — The question of a gastric hormone. — *Quart. J. of exp. Physiol.*, 1922-1923, XIII, 79.
- LIM et AMMON. — The effects of portal and jugular injections of pyloric extract and suggestions for a subsidiary test. — *Quart. J. of exp. Physiol.* 1923, XIII, 115.
- LIM, MATHESON et SCHLAPP. — A new gastro-duodenal technic. — *Edinburgh Med. Journal*, juillet 1923.
- LIM, MATHESON et SCHLAPP. — A improved method for investigating the secretory function of the stomach and duodenum in the human subject. — *Quart. J. of exp. Physiol.*, novembre 1923; XIII, 333-345.

- LIM, MATHESON et SCHLAPP. — Observations on the human gastro-duodenal secretions, with special reference to the action of histamine. — *Quart. J. of exp. Physiol.*, novembre 1923; XIII, 361-391.
- LIM et SCHLAPP. — The effect of histamine, gastrin and secretin on the gastroduodenal secretions in animals. — *Quart. J. of exp. Physiol.*, novembre 1923; XIII, 393-404.
- LLOSA. — Action vasculaire comparée de l'histamine et de l'extrait d'hypophyse associés à l'adrénaline. — *C. R. Soc. Biol.*, LXXXIII, 1358. (*Réunion biol. de Buenos-Ayres*), 22 juillet 1920.
- MACKENSIE. — The diuretic and antidiuretic effect of pituitary extract and suggestions for a subsidiary test. — *J. Pharm. exp. Ther.*; août 1924; XXIV, 83-99.
- MATHESON et AMMON. — Observations sur l'effet de l'histamine sur la sécrétion gastrique de l'homme. — *Lancet*, 16 mars 1923; I, 482-483.
- MEAKINGS et HARRINGTON. — The relations of histamine of intestinal intoxication. — *J. of Pharm. and. exp. Ther.*, janvier 1922; XVIII, 455-465.
- POPIELSKI. — Ueber die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. — *Arch. f. ges. Physiol.*, 1909; CXXVI, 483-510.
- POPIELSKI. — Ueber die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes und über die Chemischen Eigenschaften des darin wirkenden Körpers. — *Arch. f. ges. Physiol.*, 1909, CXXVIII, 191-221.
- POPIELSKI et PANEK. — Chemische untersuchung über das Vasodilatin den Wirksamen Körper der Extrakte aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales, dem Gehirn, Pankreas und Pepton Witte. —

- Arch. f. ges. Physiol.*, 1909; cxxviii, 222-225.
- POPIELSKI. — Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. — *Centralblatt f. Physiol.*, 18 février 1911; xxiv, 1102-1104.
- POPIELSKI. — B-imidazolyläthylamin und die Organextrakte. — *Arch. f. ges. Physiol.*, 1920. clxxviii, 214 et 237.
- RANSON, FAUBION et ROSS. — Vasodilators Mechanisms. — *Auer J. of Physiol.*, 1<sup>er</sup> avril 1923, lxiv, II, 311-329.
- RICH. — Conditions of the capillaries in histamine shock. — *J. of experim. Medicine*, février 1921; xxiii, 287-298.
- ROGERS, REHLE et ALBAHADIAN. — The stimulation and inhibition of the gastric secretion which follows the subcutaneous administration of certain organ extracts. — *Amer. J. of Physiol.*, 1919; xlviii, I, 79-92.
- ROTHLIN et GUNDLACH. — *Arch. Intern. of Physiol.*, 1921; xvii, 59.

Vu : Le Doyen,  
ROGER.

Vu : Le Président de thèse,  
GILBERT.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
LAPIE.



